

媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール：イソプロピルアミン＝500：75：1）に付し、無色油状物として標題化合物（335mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46–1.86 (8 H, m), 2.50–3.19 (11 H, m), 3.74 (2 H, m), 7.13–7.57 (6 H, m), 7.99 (1 H, d,  $J=9.5$  Hz), 8.02 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.22 (1 H, d,  $J=9.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  551 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0913】参考例214

1, 4-ジベンジル-2- [2- [(2-メトキシエチル) アミノ] エチル] ピペラジン

参考例212と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.84 (2 H, m), 2.22 (3 H, m), 2.51–2.81 (8 H, m), 3.23 (1 H, d,  $J=14.4$  Hz), 3.35 (3 H, s), 3.41–3.52 (4 H, m), 4.02 (1 H, d,  $J=13.2$  Hz), 7.30 (10 H, m).

MS (FAB)  $m/z$  368 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0914】参考例215

2- [2- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - (2-メトキシエチル) アミノ] エチル] -1, 4-ジベンジル-ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2- [2- [(2-メトキシエチル) アミノ] エチル] ピペラジン (540mg) と、ジ-tert-ブチル ジカルボナート (353mg) を加え塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (223mg) を加え3日間攪拌した。反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：1）に付し、無色油状物として標題化合物 (610mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (9 H, s), 1.87 (2 H, m), 2.21 (3 H, m), 2.53 (2 H, m), 2.68 (2 H, m), 3.22–3.52 (9 H, m), 3.29 (3 H, s), 4.03 (1 H, d,  $J=13.5$  Hz), 7.30 (10 H, m).

MS (FAB)  $m/z$  468 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0915】参考例216

3- [2- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - N- (2-メトキシエチル) アミノ] エチル] -1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2- [2- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - (2-メトキシエチル) アミノ] エチル] -1, 4-ジ

ベンジル-ピペラジン (610mg) と10%パラジウム-炭素 (100mg) を加えメタノール (10ml) に溶解し、1気圧の水素気流下攪拌した。3日後、パラジウムを濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (390mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (503mg) を30分で滴下し室温で攪拌を続けた。22時間後クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝25：1）に付し、無色油状物として標題化合物 (490mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (9 H, s), 1.46–3.76 (15 H, m), 3.31 (3 H, s), 7.21–7.56 (6 H, m), 8.01 (2 H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.22 (1 H, d,  $J=9.1$  Hz).

20 MS (FAB)  $m/z$  641 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0916】参考例217

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3- (2-メチルプロピル) ピペラジン 2- (2-メチルプロピル) ピペラジン 塩酸塩 (353mg) の塩化メチレン溶液 (30ml) に、塩化 6-クロロベンゾ [b] チエン-2-スルホニル (438mg) およびトリエチルアミン (498mg) を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：100）に付し、標題化合物 (363mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.78–0.94 (0.5 H, m), 1.16–1.34 (0.5 H, m), 1.40–1.54 (1 H, m), 1.70 (3 H, s), 1.71 (3 H, s), 2.24 (1 H, t,  $J=11.2$  Hz), 2.55 (1 H, td,  $J=11.2$ , 3.4 Hz), 2.92–3.08 (2 H, m), 3.52–3.62 (2 H, m), 3.65–3.74 (1 H, m), 4.92 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.43 (1 H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.81 (1 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.85 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (FAB+)  $m/z$  383 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 385 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

【0917】参考例218

1- (tert-ブトキシカルボニル) -3, 3-ジメチルピペラジン

2, 2-ジメチルピペラジン (460mg, 4.03mmol) (J. Med. Chem., 1995, 38, 4389.) の塩化メチレン溶液 (5.0ml) にジ-tert-ブチルジカルボナート (780μl) を加え、3時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水を加え二層にした。分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) で精製し、標題化合物を (360mg) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.93 (2H, t, J=4.9Hz), 3.23 (2H, s), 3.42-3.48 (2H, br), 3.95-4.01 (1H, s).

【0918】参考例219

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2, 2-ジメチルピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン (125mg) の塩化メチレン (3.0ml) 溶液にトリエチルアミン (90μl)、塩化6-クロロナフタレン-2-スルホニル (167mg) を加え、室温で84時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製し、標題化合物 (155mg) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (6H, s), 1.44 (9H, s), 3.22 (2H, br s), 3.49-3.62 (2H, br), 3.57-3.62 (2H, br), 7.56 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, s), 7.87-7.92 (3H, m), 8.36 (1H, s).

【0919】参考例220

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2, 2-ジメチルピペラジン 塩酸塩

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2, 2-ジメチルピペラジン (140mg) の塩化メチレン溶液 (0.5ml) に、飽和塩酸エタノール溶液 (0.5ml) を加え、室温で14時間攪拌した。エタノールを加えて、塩酸を共沸により充分に除いた後、真空ポンプで乾燥させ、標題化合物 (119mg) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.17 (4H, br s), 3.50-3.95 (4H, br), 7.44 (2H, t, J=3.9Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, t, J=3.9Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8Hz)

z), 8.36 (1H, d, J=7.8Hz), 9.21 (2H, d, J=3.9Hz).

MS (FAB) m/z 339 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 341 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0920】参考例221

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-(2-ヒドロキエチル) ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキエチル) ピペラジン (19.2g) をメタノール (200ml)、濃塩酸 (5.4ml) に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム (1.02g) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で15.5時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン (250ml)、メタノール (50ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (20.0ml) を加えて溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチルジカルボナート (27.0g) を加えて、室温で18.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物 (16.1g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46, 1.48 (18H, each s), 1.30-1.90 (2H, m), 2.70-4.40 (10H, m).

MS (FAB) m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>.

【0921】参考例222

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-ホルミルメチルピペラジン

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-(2-ヒドロキエチル) ピペラジン (5.00g) を塩化メチレン (150ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (2.14g) 及びテトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.97g) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→2:1) に付し、標題化合物 (3.11g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (18H, s), 2.50-3.10 (5H, m), 3.70-4.20 (3H, m), 4.66 (1H, br), 9.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>.

【0922】参考例223

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[3-(チエン-2-イル) -2-プロペニル] ピペラジン

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-ホルミルメチルピペラジン (1.01g) をテトラヒド

ロフラン (50ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に臭化 [(チエン-2-イル) メチル] ホスホニウム

(1.62g) のクロロホルム (100ml) 溶液を加え、さらに1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (620 $\mu$ l) を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9: 1~2: 1) に付し、標題化合物 (1.13g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.50 (18 H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.50-3.10 (4H, m), 3.40-4.60 (4H, m), 5.45-6.05 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.30 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  409 (M+H) $^+$ .

【0923】参考例224

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[3-(チエン-2-イル) -2-プロペニル] ピペラジン (1.01g) をメタノール (70ml) に溶解し、この反応液に10%パラジウム炭素 (50% wet, 431mg) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で6時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9: 1~2: 1) に付し、標題化合物 (975mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.70-3.00 (5H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=5.1Hz).

MS (FAB)  $m/z$  411 (M+H) $^+$ .

【0924】参考例225

1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

参考例146と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.80 (4H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.10 (6H, m), 3.77 (2H, t, J=10.9Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35-7.0 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.3Hz).

MS (FAB)  $m/z$  564 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 566 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0925】参考例226

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-プロベニル] ピペラジン

参考例223と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.50 (18 H, m), 2.35-3.10 (5H, m), 3.75-4.30 (10H, m), 5.50-6.05 (1H, m), 6.30-6.50 (1H, m), 6.75-6.90 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  463 (M+H) $^+$ .

【0926】参考例227

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] ピペラジン

参考例224と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (18H, s), 1.20-1.70 (4H, m), 2.50-3.05 (5H, m), 3.70-4.20 (10H, m), 6.65-6.80 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  465 (M+H) $^+$ .

【0927】参考例228

1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] ピペラジン

参考例146と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.70 (4H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 6.0-6.70 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=8.1Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (FAB)  $m/z$  619 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 621 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0928】参考例229

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-(2-プロモエチル) ピペラジン

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (2.01g) およびトリフェニルホスフィン (1.98g) を塩化メチレン (70ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、四臭化炭素 (3.07g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて抽出

し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）に付し、標題化合物（2.20g）を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47, 1.48 (18 H, each s), 2.00–2.20 (2H, m), 2.70–3.00 (3H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 3.80–4.40 (4H, m).

【0929】参考例230

1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

亜硫酸ナトリウム(1.68g)を水(90ml)に溶解した。氷冷下、この反応液に1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブロモエチル)ピペラジン(2.20g)のN, N-ジメチルホルムアミド(90ml)溶液を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残さにエタノールを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して粗精製物(2.98g)を無色ペースト状物として得た。次いで、この粗精製物を、N, N-ジメチルホルムアミド(10ml)、に溶解し、氷冷下、塩化チオニル(407 $\mu$ l)を滴下し、0℃で0.5時間、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水(40ml)に注ぎ、不溶物を取り乾燥した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物(524.9mg)を得た。続いて、この粗精製物を塩化メチレン(10ml)に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(550 $\mu$ l)、ピロリジン(220 $\mu$ l)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、標題化合物(122mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47, 1.47 (18 H, each s), 1.85–2.20 (6H, m), 2.70–3.10 (5H, m), 3.30–3.40 (4H, m), 3.80–4.30 (4H, m).

【0930】参考例231

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン参考例146と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80–2.00 (6H, m), 2.60–2.70 (1H, m), 2.80–3.1 (6H, m), 3.30–3.40 (4H, m), 3.65–3.85 (2H, m), 7.40–

7.50 (4H, m), 7.50–7.60 (2H, m), 8.01 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.22 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  601 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 603 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0931】参考例232

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩  
参考例105と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30–2.60 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, s), 6.50 (1H, s).

【0932】参考例233

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

参考例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55–2.65 (2H, m), 2.65–2.75 (2H, m), 3.45–3.55 (6H, m), 3.76 (4H, br s), 6.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  350 (M+H)<sup>+</sup>.

【0933】参考例234

(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール  
4-クロロ-2-メトキシフェニルカルボン酸(20.1g)をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、アルゴン置換した。この反応液にボラン-メチルスルフィド錯体(11.0ml)を滴下した。滴下後、反応熱の発生による還流が収まったら、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えた。更に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(17.6g)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

【0934】参考例235

4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン  
(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール(3.69g)を塩化メチレン(80ml)に溶解した。この反応液に、氷冷下、モレキュラーシーブ 4A(4, 57g)、N-メチルモルホリン(2.81g)及びテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート(420mg)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）に付し、標題化合物（3.07 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.00–7.05 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s).

【0935】参考例236

4-クロロ-2-メトキシスチレン

臭化メチルトリフェニルホスホニウム（5.03 g）をテトラヒドロフラン（50 ml）に懸濁し、アルゴン置換した。次いで氷冷下、*n*-ブチルリチウム（1.59 mol 溶液、ヘキサン）（9.80 ml）を30分かけて滴下した。滴下終了後、室温で30分攪拌し、再び氷冷下、4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン（2.02 g）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を滴下した。滴下終了後、室温で3.5時間攪拌した。攪拌終了後、氷冷下、水を加え、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）に付し、標題化合物（1.51 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (3H, s), 5.26 (1H, dd,  $J=11.2, 1.5\text{ Hz}$ ), 5.70 (1H, dd,  $J=17.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.80–7.00 (3H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  169 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 171 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0936】参考例237

塩化（4-クロロ-2-メトキシスチリル）スルホニル塩化スルフルリル（1.66 ml）を入れ、アルゴン置換した。次いで、氷冷下、N, N-ジメチルホルムアミド（1.7 ml）を加え、室温で40分間攪拌した。この反応液に4-クロロ-2-メトキシスチレン（2.05 g）を加え、90℃で3時間攪拌した。氷を加えて、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）に付し、標題化合物（885 mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  266 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>+C<sup>135</sup>].

【0937】参考例238

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリルスルホニル]ピペラジン

参考例78と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 3.10–3.20 (4H, m), 3.50–3.60 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ).  
MS (FAB)  $m/z$  416 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 418 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0938】参考例239

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン（739 mg）およびイミダゾール（226 mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（15 ml）に溶解し、氷冷下tert-ブチルクロロジフェニルシラン（0.70 ml）を加えて、室温で23時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～2）に付し、標題化合物（804 mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.90–2.00 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.95–3.05 (1H, m), 3.60–3.80 (4H, m), 3.85–4.00 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.35–7.45 (6H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.65–7.75 (5H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.26 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  693 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 695 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0939】参考例240

3-[(2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(2-

(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル] -4-(6-クロロナフタレン-2-イル)ピペラジン (91.2mg) をニトロベンゼン (5.0ml) に溶解し、170-185°Cで10.5時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合物 (43mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (9H, s), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.60-7.65 (4H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.28 (1H, s). MS (FAB) m/z 593 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 595 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0940】参考例241

2, シス-6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジンおよび2, トランス-6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例63と同様の方法により標題化合物を合成した。

2, シス-6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジンの機器データ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15-2.45 (6H, m), 2.90 (1H, br), 3.25-3.35 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 1.7Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85-7.90 (1H, m).

MS (FAB) m/z 461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0941】2, トランス-6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジンの機器データ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0942】参考例242

1, 4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン

水素化リチウムアルミニウム (1.04g) をテトラヒドロフラン (42ml) に懸濁した。この反応液に1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (12.5g) のテトラヒドロフラン (300ml) 懸濁液を滴下した後に、室温で8.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。次いで不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さをテトラヒドロフランに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。水素化リチウムアルミニウム (1.5g) をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、アルゴン置換後、反応液を50°C迄昇温した。この反応液に上で得られた残渣をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解した溶液を滴下し、4.5時間加熱還流した。水素化リチウムアルミニウム (0.87g) を加えて4.5時間、さらに水素化リチウムアルミニウム (0.87g) を加えて4.5時間加熱還流した。反応液を氷冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合物 (8.42g) を淡赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.70 (5H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.58 (1H, d, J=13.2Hz), 3.90-4.10 (2H, m), 7.20-7.35 (10H, m).

MS (FAB) m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>.

【0943】参考例243

2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1, 4-ジベンジルピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン (1.11g) およびイミダゾール (347mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.17ml, 1.24g) を加え、室温で14.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→8:2) に付し、標題化合物 (1.42g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (9H, s), 2.15-2.30 (3H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.24 (1H, d, J=13.7Hz), 3.40-3.50 (2H, m),

311

3. 60-3. 70 (1H, m), 3. 90-4. 00 (2H, m), 7. 15-7. 45 (16H, m), 7. 55-7. 65 (4H, m).

MS (FAB) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>.

【0944】参考例244

3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)ピペラジン

参考例145と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 02 (9H, s), 2. 30-2. 40 (1H, m), 2. 45-2. 65 (1H, m), 2. 90-3. 15 (3H, m), 3. 50-3. 70 (4H, m), 7. 35-7. 45 (7H, m), 7. 55-7. 65 (4H, m), 7. 71 (1H, s), 7. 75-7. 85 (2H, m).

MS (FAB) m/z 585 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 587 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0945】参考例245

1, 4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

参考例242と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 80-1. 90 (1H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 25-2. 35 (2H, m), 2. 35-2. 45 (1H, m), 2. 45-2. 55 (1H, m), 2. 60-2. 70 (1H, m), 2. 75-2. 85 (1H, m), 2. 85-2. 95 (1H, m), 3. 39 (1H, d, J=12. 7Hz), 3. 49 (1H, d, J=1. 5Hz), 3. 70-3. 80 (1H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 4. 16 (1H, d, J=12. 7Hz), 7. 20-7. 40 (10H, m).

【0946】参考例246

2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン

参考例243と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 99 (9H, s), 1. 75-1. 95 (2H, m), 2. 10-2. 20 (3H, m), 2. 40-2. 50 (1H, m), 2. 50-2. 65 (3H, m), 3. 10-3. 20 (1H, m), 3. 30-3. 50 (2H, m), 3. 60-3. 75 (2H, m), 3. 83 (1H, d, J=13. 2Hz), 7. 15-7. 25 (10H, m), 7. 25-7. 40 (6H, m), 7. 55-7. 65 (4H, m).

MS (FAB) m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>.

【0947】参考例247

3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[ (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

シ)エチル]-1-[ (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例244と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 04 (9H, s), 1. 50-2. 00 (3H, m), 2. 20-2. 30 (1H, m), 2. 50-2. 60 (1H, m), 2. 85-3. 05 (3H, m), 3. 65-3. 80 (4H, m), 7. 35-7. 45 (7H, m), 7. 60-7. 65 (4H, m), 7. 72 (1H, s), 7. 75-7. 85 (2H, m).

MS (FAB) m/z 599 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 601 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0948】参考例248

1-[ (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例63と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 30-2. 50 (3H, m), 2. 63 (1H, dt, J=3. 4, 11. 0Hz), 2. 90-3. 10 (2H, m), 3. 20-3. 30 (1H, m), 3. 60-3. 70 (2H, m), 3. 69 (3H, s), 7. 44 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 75 (1H, s), 7. 82 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 85-7. 90 (1H, m).

MS (FAB) m/z 389 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 391 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0949】参考例249

2-tert-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸 メチルエステル

参考例56と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 52 (9H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 65-4. 72 (2H, m), 4. 73 (2H, s), 7. 29 (0. 5H, d, J=7. 8Hz), 7. 34 (0. 5H, d, J=7. 8Hz), 7. 91 (0. 5H, s), 7. 96 (1H, s), 7. 98 (0. 5H, s).

MS (FAB) m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 64. 97; H, 6. 91; N, 5. 05.

分析値: C, 64. 94; H, 7. 13; N, 4. 96.

【0950】参考例250

2-tert-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸

参考例102と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 53 (9H, s),

313

4.70-4.72 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.32 (0.5H, d, J=7.3 Hz), 7.38 (0.5H, d, J=7.3 Hz), 7.97 (0.5H, s), 8.02 (1H, s), 8.04 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 264 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.3

2.

分析値: C, 63.79; H, 6.65; N, 5.1

2.

【0951】参考例251

4-tert-ブトキシカルボニル-3-カルボキシメチル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン (612.1 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 1N NaOH (6.0 ml) を加え 6 時間攪拌した後、ジオキサン (5.0 ml) を追加して 80℃ で 5 時間攪拌した。室温に戻した後反応液を飽和塩化アンモニウム溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機相を水及び、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して標題化合物 (535.2 mg, 98%) を淡黄色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3700-3200, 2975, 2917, 2857, 1697, 1569, 1506, 1445, 1415, 1365, 1162, 1120.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (9H, s), 2.12-2.25 (1H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.35-3.57 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 4.43 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=1.8 Hz).

MS (FAB) m/z 480 (M+Na)<sup>+</sup>

【0952】参考例252

4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル]ピペラジン

エタノールアミン (45.8 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67.6 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (124.

314

6 mg)、4-tert-ブトキシカルボニル-3-カルボキシメチル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (273.0 mg) 及び N-メチルモルホリン (0.083 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (50 ml) で希釈し、蒸留水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (248.9 mg) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 2.30-2.90 (3H, m), 3.03-4.15 (7H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 6.95 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.01-10.70 (1H, br m). FAB-MS m/z 502 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>], 504 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>].

【0953】参考例253

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (2.5 g) をテトラヒドロフラン-メタノール (10/1 55 ml) に溶解し、リチウムボロヒドリド (135 mg) を加え 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去後、水、クロロホルムを加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) に付し、無色油状物として標題化合物 (1.84 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.98-4.42 (9H, m), 7.42-7.59 (6H, m), 8.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.03 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (FAB) m/z 584 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0954】参考例254

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン 100 ml のナスコールに、4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (830 mg) を



315

加え塩化メチレン(20ml)に溶解した。氷冷下、4-メチルモルホリン N-オキシド(200mg)、テトラプロピルアンモニウム ペルルテナート(100mg)を加え20分後に室温に戻し攪拌した。24時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付し、無色油状物として標題化合物(380mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45(9H, s), 2.64(1H, dd, J=5.4, 17.4Hz), 2.95-3.15(5H, m), 3.72(1H, d, J=13.2Hz), 3.94(1H, m), 4.73(1H, m), 7.40-7.58(6H, m), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.02(1H, d, J=1.2Hz), 8.20(1H, d, J=9.0Hz), 9.62(1H, s).

## 【0955】参考例255

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン(440mg)と、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(162mg)を加えメタノール(10ml)に溶解した。30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール(10ml)に溶解し、NaBH<sub>4</sub>(58mg)を加え攪拌した。14時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後、クロロホルムを加え sat NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:hexane=4:1)に付し、無色アモルファスとして標題化合物(410mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45(9H, s), 1.68(4H, t, J=6.4Hz), 1.83-3.20(12H, m), 3.61(1H, m), 3.94(4H, s), 4.0-4.25(2H, m), 7.39-7.58(6H, m), 8.01(1H, d, J=1.5Hz), 8.04(1H, d, J=1.0Hz), 8.22(1H, d, J=9.3Hz). MS(FAB) m/z 709 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 【0956】参考例256

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン(440mg)と、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(162mg)を加えメタノール(10ml)に溶解した。30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール(10ml)に溶解し、NaBH<sub>4</sub>(58mg)を加え攪拌した。14時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後、クロロホルムを加え sat NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:hexane=4:1)に付し、無色アモルファスとして標題化合物(410mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45(9H, s), 1.68(4H, t, J=6.4Hz), 1.83-3.20(12H, m), 3.61(1H, m), 3.94(4H, s), 4.0-4.25(2H, m), 7.39-7.58(6H, m), 8.01(1H, d, J=1.5Hz), 8.04(1H, d, J=1.0Hz), 8.22(1H, d, J=9.3Hz). MS(FAB) m/z 709 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 【0956】参考例256

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン(440mg)と、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(162mg)を加えメタノール(10ml)に溶解した。30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール(10ml)に溶解し、NaBH<sub>4</sub>(58mg)を加え攪拌した。14時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後、クロロホルムを加え sat NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt:hexane=4:1)に付し、無色アモルファスとして標題化合物(410mg)を得た。

316

ル-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン(440mg)と、エチレングリコール(71mg)をトルエン(10ml)に溶解し、p-TsOH·H<sub>2</sub>O(15mg)を加え60℃に加熱して16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、無色アモルファスとして標題化合物(460mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45(9H, s), 1.63(2H, m), 1.98(2H, m), 2.49-3.95(3H, m), 3.66-4.13(8H, m), 4.78(1H, t, J=4.9Hz), 7.17(1H, m), 7.42-7.58(5H, m), 8.02(1H, d, J=1.5Hz), 8.04(1H, d, J=1.0Hz), 8.23(1H, d, J=9.3Hz).

MS(FAB) m/z 626 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 【0957】参考例257

1,4-ジベンジル-2-[(1,3-ジオキサソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン(1.51g)、フタルイミド(0.790g)、トリフェニルホスフィン(1.40g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル、40%トルエン溶液(2.34ml)を加え、室温で6時間攪拌した。更に、氷冷下1,4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン(0.87g)、フタルイミド(0.486g)、トリフェニルホスフィン(0.81g)、テトラヒドロフラン(5ml)を加え、アゾジカルボン酸ジエチル、40%トルエン溶液(1.34ml)を加え、室温で18時間半攪拌した。更に、氷冷下フタルイミド(0.405g)、アゾジカルボン酸ジエチル、40%トルエン溶液(1.10ml)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィーに2回(1回目 3%メタノール-塩化メチレン、2回目 酢酸エチル/ヘキサン=1/3)付し粗生成物を得た。この粗生成物を、ヘキサナー塩化メチレンより結晶化し、ろ取り、ろ取物をヘキサンで洗浄することにより、標題化合物(0.243g)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.40(4H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.60-3.65(1H, m), 3.75-3.80(1H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.15-4.25(1H, m), 7.10-7.35(10H, m), 7.70-7.75(2H, m), 7.80-7.85(2H, m).

317

MS (FAB)  $m/z$  426 (M+H)<sup>+</sup>.

【0958】参考例258

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)ピペラジン-2-イル]-3-[(1,4-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-[(2-フタルイミド)メチル]ピペラジン(0.529g, 1.24mmol)のメタノール(30ml)懸濁液に濃塩酸(0.25ml)、水酸化パラジウム(87mg, 0.62mmol)を加え、水素雰囲気下で2時間半攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、メタノールと少量のトリエチルアミンで洗い、母液を減圧濃縮した。得られた2-[(2-フタルイミド)メチル]ピペラジンの塩化メチレン(25ml)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.5ml)、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-クロロスルホニルインドール(0.437g, 1.12mmol)を加え、0℃で30分間、室温で2.5日間攪拌した。反応液を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4-1/0)により精製を行うことにより標題化合物0.350g(47%)を無色アモルファス固体として得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$  2923, 2846, 1772, 1710, 1517, 1467, 1448, 1432, 1388, 1353, 1334, 1295, 1243, 1222, 1186, 1157, 1137, 1112, 1089, 1074, 997, 977, 898, 835, 727, 713.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.77-2.88 (2H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 3.69-3.72 (3H, m), 3.81 (1H, broad, J=12.6 Hz), 7.36 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.99 (2H, dd, J=1.1, 7.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.2 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  599 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 601 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>1</sub>S<sub>2</sub>として

計算値: C, 54.13; H, 3.87; N, 9.35; Cl, 5.92; S, 10.70.

分析値: C, 53.88; H, 4.09; N, 8.83; Cl, 5.67; S, 10.33.

【0959】参考例259

1,4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

1,4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン(0.330

318

g, 1mmol)、b-ナフトール(0.144g, 1mmol)、トリフェニルホスフィン(0.288g, 1.1mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(0.175ml, 1.1mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。さらにアゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液(0.440ml, 1.1mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9-1/4)により精製を行うことにより標題化合物0.300g(65%)を黄色あめ状物質として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.99-2.04 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, broad), 4.00-4.12 (6H, broad, m), 4.46 (1H, broad), 7.09-7.12 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.67-7.75 (3H, m).

20 MS (FAB)  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>.

【0960】参考例260

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

1,4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン(0.285g, 0.624mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで3回、塩化メチレンで3回共沸させることにより2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジンを淡黄色粉末として得た。得られた2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジンの塩化メチレン(20ml)懸濁液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.260ml, 1.86mmol)、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-クロロスルホニルインドール(0.231g, 0.592mmol)を加え、0℃で2時間、室温で20時間半攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2-1/1-1/0)により精製を行うことにより標題化合物0.249g(65%)を無色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.89-1.95 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.92-3.09 (4H, m), 3.79 (1H, broad, J=10.9 Hz), 3.87 (1H, broad, J=12.2 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.06-7.10 (2H, m),

7.31-7.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.39-7.48 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.00 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.2 Hz).

MS (FAB) m/z 610 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 612 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0961】参考例261

1, 4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(0.660 g, 2 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.577 g, 2.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液にフェノール(0.188 g, 2 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液、アゾジカルボン酸ジエチル(0.35 ml, 2.2 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4)により精製を行うことにより標題化合物0.611 g (75%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.91-1.96 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.81-3.00 (2H, broad), 3.94-3.98 (6H, m), 4.40 (1H, broad), 6.86 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.2, 7.2 Hz), 7.23-7.27 (2H, m).

MS (FAB) m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>.

【0962】参考例262

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン(0.611 g, 1.50 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで3回、塩化メチレンで3回共沸させることにより2-(2-フェノキシエチル)ピペラジンを無色粉末として得た。得られた2-(2-フェノキシエチル)ピペラジンの塩化メチレン(25 ml)懸濁液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.630 ml, 4.5 mmol)、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-クロロスルホニルインドール(0.556 g, 1.42 mmol)を加え、0℃で1時間半、室温で23時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として

用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2-1/1-1/0)により精製を行うことにより標題化合物0.600 g (71%)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3320, 3016, 2944, 2881, 1594, 1496, 1467, 1444, 1382, 1328, 1240, 1228, 1178, 1160, 1141, 1118, 1087, 1078, 1045, 1031, 960, 835, 813, 748, 736, 725, 711.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.86 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.93-3.07 (4H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.84 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.40-7.45 (4H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 8.00 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.2 Hz).

MS (FAB) m/z 560 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 562 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>ClS<sub>2</sub>として

計算値: C, 55.76; H, 4.68; N, 7.50; Cl, 6.33; S, 11.45.

分析値: C, 55.63; H, 4.66; N, 7.43; Cl, 6.42; S, 11.47.

【0963】参考例263

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン2-[2-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]エチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン(9.95 mmol)のメタノール(200 ml)溶液に濃塩酸(1.8 ml, 22 mmol)、水酸化パラジウム(0.698 g, 5 mmol)を加え、水素雰囲気下で3時間半攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、メタノールと少量のトリエチルアミンで洗い、母液を減圧濃縮した。得られた2-[2-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]エチル]ピペラジンの塩化メチレン(200 ml)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(3.5 ml)、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-クロロスルホニルインドール(3.51 g, 9 mmol)を加え、0℃で2時間半、室温で13時間半攪拌した。反応液を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。合わせて、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2-1/1)により精製を行うことにより標題化合物4.78 g

(66%)を無色アモルファス固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (9H, s), 1.55-1.61 (2H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 2.88-3.01 (4H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 7.33-7.45 (10H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.61-7.64 (4H, m), 8.01 (2H, dd,  $J=1.1, 8.4\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  722 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0964】参考例264

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[tert-ブチルジフェニルシリル]オキシ]エチル]ピペラジン (4.78g)の塩化メチレン (200ml)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン (0.933ml)を加えた後、ジtert-ブチルジカルボナート (1.46g)の塩化メチレン (50ml)溶液を40分間にわたって滴下した。0℃で15分間、室温で15時間攪拌した。再び0℃に冷却し、トリエチルアミン (0.933ml, 6.7mmol)、二炭酸ジtert-ブチル (1.46g, 6.7mmol)を加え、室温で1時間半攪拌した。さらに4-ジメチルアミノピリジン

(0.108g, 0.88mmol)を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮、残さを酢酸エチルで薄め、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/4)により精製を行うことにより標題化合物4.48g (82%)を無色アモルファス固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.32 (1H, broad), 3.58-3.62 (2H, m), 3.92 (2H, broad,  $J=12.4\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, broad), 7.29 (1H, s), 7.32-7.43 (10H, m), 7.51-7.58 (5H, m), 7.99-8.01 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  822 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0965】参考例265

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン (4.48g)のテトラヒドロフラン (20ml)溶液にふっ化テトラブチルアンモニウム, 1.0Mテトラヒドロフラン溶液 (5.5ml)を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1/9-1/0)により精製を行うことにより標題化合物 (0.75g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.74-1.77 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.85-3.88 (1H, broad,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, broad), 4.43 (1H, broad), 6.98 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=1.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.46-7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  444 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0966】参考例266

1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル)ピペラジン

1,4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (5.05g, 15.2mmol)、塩化p-トルエンスルホニル (4.34g, 22.7mmol)の塩化メチレン (200ml)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン (11ml, 78.9mmol)を滴下した。0℃で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/4-1/1)により精製を行うことにより標題化合物4.82g (65%)を無色固体として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2981, 2863, 1681, 1596, 1479, 1421, 1392, 1369, 1355, 1336, 1297, 1278, 1245, 1232, 1187, 1174, 1135, 1110, 1097, 1004, 970, 933, 890, 858, 821, 765.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (18H, s), 1.78-1.84 (1H, m), 1.94 (1H, broad), 2.44 (3H, s), 2.86 (3H, broad), 3.85 (2H, broad), 3.97-4.07 (3H, m), 4.21 (1H, broad), 7.33 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.7

323

7 (2H, d, J=8.3 Hz).

MS (FAB) m/z 485 (M+H)<sup>+</sup>.元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sとして

計算値: C, 57.00; H, 7.49; N, 5.78; S, 6.62.

分析値: C, 57.63; H, 7.64; N, 5.87; S, 6.69.

## 【0967】参考例267

1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン

水素化ナトリウム (60%, 57mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 懸濁液に2-オキサゾリドン (0.122g) を加え、90℃で1時間攪拌した。1, 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) -2-[2-(2-トシルオキシエチル) ピペラジン (0.686g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液を加え、90℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより標

題化合物 (0.515g) を無色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (8H, s), 1.47 (10H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.39-3.64 (2H, m), 3.85-4.05 (2H, broad), 4.00 (2H, broad, J=13.4 Hz), 4.09-4.28 (2H, m), 4.30-4.34 (2H, m).

MS (FAB) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0968】参考例268

1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) -2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン (0.495g, 1.23mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で5時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで3回、塩化メチレンで3回共沸させることにより2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジンを無色oilとして得た。得られた2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジンとトリエチルアミン (0.520ml, 3.73mmol) の塩化メチレン (50ml) 溶液を0℃に冷却し、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-クロロスルホニルインドール (0.459g, 1.17mmol) を加え、0℃で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、飽和炭酸水素

324

ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン=1/50-1/20-1/10) により精製を行うことにより標題化合物0.222g (32%) を淡黄色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>R (KBr) cm<sup>-1</sup> 3318, 3120, 3064, 2919, 2857, 1743, 1517, 1482, 1448, 1434, 1386, 1351, 1267, 1222, 1211, 1186, 1159, 1137, 1112, 1089, 1074, 971, 835, 761, 738, 728, 713.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51-1.76 (2H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.83 (1H, broad, J=11.7 Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 553 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>], 555 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>ClS<sub>2</sub>として

計算値: C, 49.95; H, 4.56; N, 10.13; Cl, 6.41; S, 11.60.

分析値: C, 49.69; H, 4.58; N, 9.92; Cl, 6.52; S, 11.31.

## 【0969】参考例269

4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール

室温で4, 5-ジメチルチアゾール (5.00g)、N-プロモコハク酸イミド (15.7g) およびα, α'-アゾビスイソブチロニトリル (362mg) を二塩化エチレン (500ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル=1:4) で精製して標題化合物 (5.24g, 44%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

## 【0970】参考例270

5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン

氷冷下、4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (600mg) および1, 2-ジメチルヒドラジン 二塩酸塩 (294mg) をエタノール (20ml) に懸濁させ、この反応液にトリエチルアミン (1.23ml) を一気に加えて室温で30分間、50℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (5% メタノール-塩化メチレン) で精製して標題化合物

325

(90 mg, 24%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br s), 8.68 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$  170 (M+H)<sup>+</sup>.

【0971】参考例271

3-(メトキシカルボニルメチル)-1-[[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン参考例152と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.38 (1H, dd, J=16.2, 8.8 Hz), 2.46 (1H, dd, J=16.2, 4.2 Hz), 2.76 (1H, dd, J=12.5, 10.0 Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.9, 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.9 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>.

【0972】参考例272

1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

参考例230と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (18H, s), 1.95-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70-3.10 (5H, m), 3.25 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.75 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.80-4.30 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>.

【0973】参考例273

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン参考例146と同様の方法で標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.10 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.60-3.85 (6H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.1 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  617 [(M+H)<sup>+</sup>, C

326

1<sup>35</sup>], 619 [(M+H)<sup>+</sup>, C 1<sup>37</sup>].

【0974】参考例274

1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチルピペラジン

参考例221と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46-1.47 (18H, m), 2.70-4.400 (10H).

【0975】参考例275

10 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン参考例222と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45-1.50 (18H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.70-4.00 (2H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 9.59 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>.

【0976】参考例276

20 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

50 ml 二頸フラスコ中に、水素化ナトリウム(141 mg, 油性60%)を入れ、アルゴン置換した。次いでテトラヒドロフラン(5 ml)を加え、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート(700  $\mu$ l)を加え、室温で15分攪拌した。この反応液を再び冷却し、氷冷下1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン(911 mg)をテトラヒドロフラン(7 ml)に溶解した液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、更に酢酸エチルを加えて分液操作後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物(920 mg, 83%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.20-1.30 (3H, m), 1.40-1.50 (18H, m), 2.75-3.20 (3H, m), 3.80-4.80 (6H, m), 5.93 (1H, dd, J=15.9, 2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J=15.9, 4.4 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  385 (M+H)<sup>+</sup>.

【0977】参考例277

1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例223と同様の方法により標題化合物を合成した。

50  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.46 (9

H, s), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.80-4.20 (6H, m).

MS (FAB) m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

【0978】参考例278

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例146と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.80 (3H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (FAB) m/z 540 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 542 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0979】参考例279

1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

シアン化カリウム(85.0mg)の水溶液(3.0ml)に1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブプロモエチル)ピペラジン(393mg)のエタノール(3.0ml)溶液を加え110℃にて3時間加熱攪拌した。エタノールを減圧下留去した後、塩化メチレン(100ml)を加え、有機層を水相が中性になるまで蒸留水で洗浄した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物(145.0mg, 43%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (12H, s), 1.49 (6H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.80-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

MS (FAB) m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>.

【0980】参考例280

4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

参考例146と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.77 50

(1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J=12.5, 9.5 Hz), 2.85-3.10 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 493 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 495 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0981】参考例281

2-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

200mlのナスフラスコに1, 4-シクロヘキサジオン エチレンケタール(7.80g)を加え、シクロヘキサン(20ml)に溶解し、ピロリジン(4.35ml)、p-トルエンスルホン酸-水和物(48.0mg)を加えディーンスタークで水をトラップしながら加熱還流した。70分後、室温まで冷却し、溶媒をデカン  
20 トし、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(15ml)に溶解し、水浴で温度が上がらないように注意しながら硫黄粉末(1.60g)を加え15分後シアナミド(2.10g)のメタノール(10ml)溶液を20分で滴下した。14時間後、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル300g, 塩化メチレン:メタノール=100:5→10:1)に付し、暗緑色固体として標題化合物(8.89g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.81 (2H, s), 4.02 (4H, s), 4.77 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

【0982】参考例282

2-クロロ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

100mlのナスフラスコに塩化銅(II)(760mg)を加え、アセトニトリル(10ml)に溶解し水浴で冷却しながら亜硝酸tert-ブチル(730mg)を一度に加えた。10分後2-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, 7-テトラヒドロベンゾ  
40 [d]チアゾール(1.00g)を約50分に加え、その後室温で1時間攪拌した。ついで、65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル(5g)を加えた後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、黄色油状物として標題化合物(860mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.91 (4H, m), 4.03 (4

H, s).

MS (FAB) m/z 232 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 234 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0983】参考例283

6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール

100mlのナスフラスコに2-クロロ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール (860mg) を加えメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100mg)、酢酸ナトリウム (305mg) を加え4.5気圧の水素気流下攪拌した。17時間後、パラジウムを濾過後、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に付し、淡黄色油状物として標題化合物 (720mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04 (2H, t, J=6.8Hz), 3.03 (4H, m), 4.05 (4H, s), 8.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z 198 (M+H)<sup>+</sup>.

【0984】参考例284

(6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルボン酸 リチウム塩

参考例162と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (2H, t, J=6.6Hz), 3.34-3.44 (4H, m), 3.95 (4H, s).

【0985】参考例285

2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例281と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66-2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=5.6Hz), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br s). MS (FAB) m/z 157 (M+H)<sup>+</sup>.

【0986】参考例286

2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例282と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85-2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=5.6Hz), 4.73 (2H, s).

MS (FAB) m/z 175 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 177 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0987】参考例287

6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾ

ール

参考例283と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.97-3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=5.6Hz), 4.87 (2H, s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z 142 (M+H)<sup>+</sup>.

【0988】参考例288

(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イル) カルボン酸 リチウム塩

200mlの三口フラスコに4, 5-ジヒドロ-7H-ピラノ [4, 3, d] チアゾール (1.14g) を加えエーテル (30ml) に溶解し、-78℃に冷却後1.6Mブチリチウム (6.6ml) を加え攪拌した。20分後炭酸ガスを導入し、15分程してから導入を止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで無色アモルファス状物質として標題化合物 (1.65g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (2H, t, J=5.6Hz), 3.92 (2H, t, J=5.6Hz), 4.73 (2H, s).

【0989】参考例289

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホン] -2- [(N-(フェニルスルホン) カルバモイル) メチル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホン] ピペラジン (1.00g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちベンゼンスルホンアミド (685mg)、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.64ml)、カルボニルジイミダゾール (353mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え析出した固体をろ去した。ろ液を1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ3.0×10.0cm, ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し淡褐色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (10ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (10ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (496mg, 31%) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.60-2.75 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 7.06 (1H, d, J=2.0Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),



7.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93, (2H, d, J=7.1 Hz), 12.53 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 499 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0990】参考例290

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン 1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (1.00g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちメタンスルホンアミド (415mg)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.64ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ3.0×10.0cm、ジクロロメタン：メタノール=100:1) により精製し標題化合物 (518mg, 44%) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (9H, s), 2.23-2.60 (3H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 3.05 (1H, br s), 3.21 (3H, s), 3.52-3.70 (2H, m), 3.84-3.97 (1H, m), 4.56 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 11.84 (1H, s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 557 [(M+Na)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 559 [(M+Na)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0991】参考例291

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(N-メチル-N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン (347mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し炭酸水素ナトリウム (55mg)、よう化メチル (0.05ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で1回ずつ順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残

さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ1.7×12.0cm、ジクロロメタン：メタノール=200:1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (1ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (2ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取し標題化合物 (189mg, 43%) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.60-2.80 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.61-3.80 (4H, m), 7.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.50 (1H, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 12.54 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 449 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 451 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0992】参考例292

N-メタンスルホニルヒドラジン 塩酸塩 t-ブチルカルバザート (2.64g) をピリジン (30ml) に溶解し、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1.62ml) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下留去した。得られた残さをヘキサンと酢酸エチルにより固化し淡黄色固体を得た。このものをジクロロメタン (20ml) に溶解し飽和塩酸エタノール (20ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチルより固化しN-メタンスルホニルヒドラジン (1.67g, 57%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25 (3H, s), 9.80 (br s, 9.80).

MS (FAB) m/z 111 (M+H)<sup>+</sup>.

【0993】参考例293

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジントリフルオロ酢酸塩 1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (600mg)、N-メタンスルホニルヒドラジン (192mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (200mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (301mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチ

ルを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 3.0×8.0 cm、ジクロロメタン:メタノール=50:1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (278 mg, 38%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.51-2.82 (3H, m), 2.96 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.60-3.85 (4H, m), 7.07 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 9.52 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.39 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.51-12.57 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  450 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 452 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0994】参考例294

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

参考例6で用いた1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を縮合剤とする方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.85-1.97 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.50-3.00 (3H, m), 2.97 (1H, dt,  $J=3.4, 13.0$  Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.63 (1H, br d,  $J=10.0$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=9.1, 1.7$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  511 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 513 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0995】参考例295

2-[(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例6で用いた1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を縮合剤とする方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.40 (9H, s),

2.35-2.48 (1H, m), 2.50-2.85 (3H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$  547 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 549 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0996】参考例296

10 5-(6-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール-4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン (14.37 g) のエタノール (100 ml)、水 (15 ml) の混合溶液に、二硫化炭素 (6.60 ml)、水酸化ナトリウム (6.330 g) を加え3時間還流した。反応液に活性炭 (4.0 g) を加え、10分間還流後、吸引濾過した。エタノール (100 ml)、約70℃の湯 (200 ml)、で沈殿物を洗浄し、得られたろ液に酢酸 (9.0 ml)、水 (16.0 ml) の混合液を加えた。減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ) で精製し、さらにアセトン-水、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、乾燥させ標題化合物を (9.03 g) 淡黄色粉末として得た。

m. p. >220°C (dec). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3116, 3084, 3055, 2952, 1614, 1512, 1475, 1369, 1323, 1190, 1066.

$^1\text{H}$  NMR (CD $_3$ OD)  $\delta$  7.15 (2H, s), 7.21 (1H, s). MS (EI)  $m/z$  184 [ $M^+$ , C $^{135}$ ], 186 [ $M^+$ , C $^{137}$ ].

30 【0997】参考例297

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[5-(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

5-(6-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール (1.837 g) を20%酢酸水溶液 (60 ml) に懸濁させ、7℃以下で塩素ガスを70分間吹き込んだ。黄色の沈殿物をろ取り、冷水で洗浄した。得られた黄色固体を1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (3.905 g) の水 (18 ml)、アセトン (20 ml) の混合液に加え、室温で20時間攪拌した。アセトンを減圧除去後、沈殿物をろ取り、乾燥させ、標題化合物 (3.16 g) を淡黄色粉末として得た。

m. p. 210-211°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3212, 2983, 1666, 1435, 1367, 1356, 1279, 1176, 1165, 1147, 1138, 974, 949.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 3.33-3.41 (4H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 7.30-7.60 (2H, m), 7.72-7.88 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  401 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 403 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0998】参考例298

1-[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン(1.406g)のエタノール(5.0ml)、ジクロロメタン(4.0ml)混合溶液に、飽和塩酸エタノール溶液(5.0ml)を加え室温で4時間攪拌した。減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製した。さらに、精製した化合物に1規定塩酸エタノール溶液(1ml)を加えて濃縮し、乾燥させ標題化合物(1.19g)を吸湿性無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25-3.80 (8H, m), 7.40-7.50 (1H, br), 7.60-7.80 (2H, br), 9.20-9.55 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  301 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 303 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0999】参考例299

2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(40.0g)をシクロヘキサン(80ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(191mg)、ピロリジン(17.6ml)を加え、ディーンスタークトラップにより脱水させながら2時間過熱還流した。上澄液をとり減圧下濃縮したのち、残さをメタノール(60ml)に溶解し硫酸粉末(6.42g)を加えた。氷冷下でシアンアミド(8.44g)のメタノール溶液(10ml)をゆっくり滴下し、室温で5時間攪拌した。析出した固体をろ取し、標題化合物(31.0g)を淡黄色固体として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3347, 3282, 3118, 3008, 2977, 2929, 2863, 2742, 1675, 1633, 1602, 1536, 1473, 1452, 1419, 1380, 1365, 1346, 1319, 1292, 1257, 1236, 1174, 1120.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.41 (9H, s), 2.40-2.46 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=5.6Hz), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$  255 (M<sup>+</sup>).

【1000】参考例300

2-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニル-4,

5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

臭化第二銅(1.05g)をN,N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸tert-ブチル(6961)を加えた。氷冷下で2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(1.00g)を加えたのち、反応液を40℃で30分加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)により精製し、標題化合物(568mg)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.72 (2H, t, J=5.6Hz), 4.56 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup>.

【1001】参考例301

2-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジントリフルオロ酢酸塩

2-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(890mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解しトリフルオロ酢酸(15ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物(867mg)を無色泡状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.98 (2H, t, J=6.1Hz), 3.72 (2H, t, J=6.1Hz), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  219 (M+H)<sup>+</sup>.

【1002】参考例302

2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

2-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジントリフルオロ酢酸塩(422mg)をジクロロメタン(10ml)に懸濁し、トリエチルアミン(3561)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に酢酸(2161)、ホルムアルデヒド水溶液(35%溶液, 2021)を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(428mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)により精製し、標題化合物(286mg)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=5.8Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 3.58 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  233 (M+H)<sup>+</sup>.

【1003】参考例303

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ  
[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩  
2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c]ピリジン (531mg) を無  
水ジエチルエーテル (20ml) に溶解し、-78℃で  
n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.54mo  
l/l, 1.63ml) を滴下し、氷冷下で30分間攪  
拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを1時間吹き込  
だのち、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、標  
題化合物 (523mg) を淡褐色泡状固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.37 (3H, s),  
2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H,  
s).

MS (FAB)  $m/z$  199 (M+H)<sup>+</sup>.

【1004】参考例304

4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジン  
4-アミノピリジン (10.0g) をテトラヒドロフラン  
(500ml) に溶解し、ジtert-ブチルジカー  
ボネート (25.5g) を加え室温で10分間攪拌し  
た。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をヘキサン  
で洗浄し標題化合物を無色固体 (16.9g) として得  
た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.53 (9H, s), 6.  
86 (1H, br s), 7.30 (2H, dd, J=  
1.5, 4.9Hz), 8.44 (2H, dd, J=  
1.5, 4.9Hz).

MS (FAB)  $m/z$  195 (M+H)<sup>+</sup>.

【1005】参考例305

4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メ  
ルカプトピリジン

4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジン  
(61.6g) をテトラヒドロフラン (2000ml) に溶解し、-78℃で10分間攪拌した。反応液にn-  
ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59mol/15  
00ml) を滴下し、10分間攪拌したのち氷冷下で2  
時間攪拌した。反応液を-78℃まで冷却したのち、硫  
黄粉末 (12.2g) を加え、室温まで昇温し1時間攪  
拌した。反応液に水 (1000ml) を加え分液した。  
水層に3規定塩酸を加え、pHを3~4に調整したの  
ちジクロロメタンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さ  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ  
ン:メタノール=100:2) により精製し、標題化合  
物 (33.24g) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$  1731, 1536, 150  
2, 1243, 1214, 1153, 1141.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.52 (9H, s),  
7.89 (1H, d, J=6.4Hz), 7.99 (1

H, d, J=6.4Hz), 8.20 (1H, s),  
9.91 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  227 (M+H)<sup>+</sup>.

【1006】参考例306

チアゾロ [5, 4-c]ピリジン

4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メ  
ルカプトピリジン (33.24g) をぎ酸 (250m  
l) に溶解し、3日間過熱還流した。反応液を減圧下濃  
縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液 (100m  
l) とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナト  
リウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さを  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ  
ン:メタノール=100:4) により精製し、標題化合  
物を無色固体 (9.03g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (1H, d, J=  
5.4Hz), 8.70 (1H, d, J=5.4H  
z), 9.23 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  137 (M+H)<sup>+</sup>.

【1007】参考例307

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ  
[5, 4-c]ピリジン

チアゾロ [5, 4-c]ピリジン (1.61g) をN,  
N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解させ、よ  
う化メチル (1.50ml) を加えた後、80℃で4時  
間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さ  
をメタノール (100ml) に溶解し水素化ホウ素ナト  
リウム (1.53g) を加え室温で1時間攪拌した。反  
応液を減圧下濃縮したのち残さに飽和炭酸カリウム水溶  
液とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナト  
リウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:  
メタノール=100:4) により精製し、標題化合物  
(1.28g) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.52 (3H, s), 2.  
83 (2H, t, J=5.9Hz), 2.98 (2H,  
t, J=5.9Hz) 3.70 (2H, s), 3.87  
(2H, br s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  155 (M+H)<sup>+</sup>.

【1008】実施例1

1-[[(6RS)-6-アミノメチル-5, 6, 7,  
8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]  
-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]  
ピペラジン 塩酸塩

1-[[(6RS)-6-(N-tert-ブトキシカ  
ルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒド  
ロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-  
クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン  
(0.22g) を飽和塩酸エタノール (5ml) に溶解  
し、室温にて90分間攪拌後、溶媒を減圧留去して得ら  
れた残さをメタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶

339

して、標題化合物 (0.14 g, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.03 (4H, m), 3.40-3.80 (4H, br), 7.00-7.10 (3H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.05 (3H, br), 8.18 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  498 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 500 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.61; H, 5.74; N, 7.48; Cl, 12.63; S, 5.71.

分析値: C, 55.64; H, 5.53; N, 7.77; Cl, 12.79; S, 5.76.

#### 【1009】実施例2

1- [[ (6RS) -6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1- [[ (6RS) -6- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.50 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (7H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.22 (2H, br), 7.00-7.10 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.00-8.40 (6H, m), 8.52 (1H, s), 11.08 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  484 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 486 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値: C, 56.07; H, 5.79; N, 7.54; Cl, 19.10; S, 5.76.

分析値: C, 56.04; H, 5.79; N, 7.52; Cl, 18.95; S, 5.80.

#### 【1010】実施例3

1- [[ (2RS) -6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4-

340

- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1- [[ (2RS) -6- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.50 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.90-3.30 (7H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.10-7.30 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20-8.50 (6H, m), 8.56 (1H, s), 10.69 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  484 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 486 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

20 元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.18; H, 5.88; N, 7.42; Cl, 18.79; S, 5.66.

分析値: C, 55.34; H, 5.70; N, 7.31; Cl, 18.76; S, 5.85.

#### 【1011】実施例4

1- [[ (2RS) -6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1- [[ (2RS) -6- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.90-3.10 (5H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 3.90 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.10-7.20 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.10-8.40 (6H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  498 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 500 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 56.15; H, 5.58; N, 7.55; Cl, 14.02; S, 5.76.

341

分析値: C, 55.93; H, 5.22; N, 7.37; Cl, 14.26; S, 5.70.

## 【1012】実施例5

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, br), 4.18 (2H, s), 7.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.90-8.00 (3H, m), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50 (4H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  494 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 496 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 3/4 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 57.41; H, 4.91; N, 7.72; Cl, 13.03; S, 5.89.

分析値: C, 57.40; H, 4.87; N, 7.71; Cl, 13.09; S, 5.89.

## 【1013】実施例6

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.92 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.20 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.51 (2H, br), 7.60-7.90 (4H, m), 7.90-8.40 (7H, m), 8.52 (1H, s), 8.57 (3H, br), 11.52 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  480 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 482 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · 1/4 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 56.02; H, 5.15; N, 7.54; Cl, 19.08; S, 5.75.

分析値: C, 55.88; H, 5.45; N, 7.3

342

4; Cl, 18.90; S, 5.69.

## 【1014】実施例7

1-[(6-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン (0.15 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (0.70 ml) を加えて、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.21 g)、N-メチルモルホリン (54.0  $\mu$ l)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (94.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77.0 mg) を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:1) で精製後、実施例1と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (77.0 g, 29%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.09 (4H, br), 3.40-3.90 (4H, br), 4.19 (2H, s), 7.47 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.90-8.10 (4H, m), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20-8.30 (2H, m), 8.40-8.60 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  494 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 496 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 3/4 H<sub>2</sub>O · 1/5 Et<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 57.60; H, 5.14; N, 7.52; Cl, 12.69; S, 5.74.

分析値: C, 57.64; H, 5.10; N, 7.12; Cl, 12.69; S, 5.82.

## 【1015】実施例8

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(イソキノリン-7-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

7-イソキノリンカルボン酸メチル (J. Org. Chem., 38 (21), 3701, 1973) (206 mg) を 4 規定塩酸に溶解し、4 時間加熱還流したのち、溶媒を減圧下留去して得られた残さと、1-[(6

ーククロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例7と同様の反応により標題化合物(298mg, 62%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95-3.25 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.25-8.35 (3H, m), 8.41 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 9.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  465 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^5$ ], 467 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^7$ ].

元素分析: C $_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.18; H, 4.72; N, 7.75; Cl, 13.08; S, 5.92.

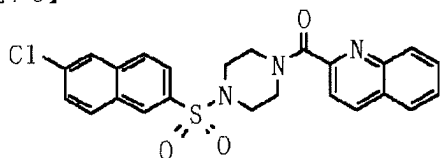
分析値: C, 53.11; H, 4.70; N, 7.60; Cl, 13.01; S, 6.16.

#### 【1016】実施例9

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(キノリル-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

#### 【1017】

#### 【化75】



実施例7と同様の反応により、キノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.83 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20-8.40 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, s).

元素分析: C $_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 61.87; H, 4.33; N, 9.02; Cl, 7.61; S, 6.88.

分析値: C, 61.76; H, 4.20; N, 8.7

3; Cl, 7.65; S, 6.99.

#### 【1018】実施例10

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4-ヒドロキシキノリン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、4-ヒドロキシキノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-3.30 (4H, br), 3.53 (2H, br), 3.77 (2H, br), 6.45 (1H, s), 7.48 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.70-7.90 (4H, m), 8.10-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  482 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^5$ ], 484 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^7$ ].

元素分析: C $_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 9/10\text{HCl} \cdot 1/3\text{CH}_3\text{OH}$ , 3/2H $_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.90; H, 4.60; N, 7.61; Cl, 12.19; S, 5.80.

分析値: C, 53.17; H, 4.59; N, 7.39; Cl, 12.31; S, 6.07.

#### 【1019】実施例11

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(8-ヒドロキシキノリン-7-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90-3.30 (4H, br), 3.35 (2H, br), 3.79 (2H, br), 7.39 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60-7.90 (3H, m), 8.10-8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  482 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^5$ ], 484 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^7$ ].

元素分析: C $_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.11; H, 4.63; N, 7.57; Cl, 12.78; S, 5.78.

分析値: C, 54.40; H, 4.84; N, 7.66; Cl, 13.04; S, 5.99.

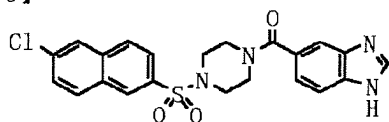
#### 【1020】実施例12

1-[(ベンズイミダゾール-5-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]

ル] ピペラジン 塩酸塩

【1021】

【化76】



N-トリフェニルメチル-5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イ 10  
ル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、実  
施例7と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.08 (4H, br), 3.30-4.00 (4H, br), 7.48 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60-7.90 (4H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  455 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 457 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$  20  
として

計算値: C, 51.42; H, 4.41; N, 10.90; Cl, 13.80; S, 6.24.

分析値: C, 51.53; H, 4.40; N, 10.71; Cl, 13.61; S, 6.40.

【1022】実施例13

1-[(ベンズイミダゾール5-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

N-トリフェニルメチル-5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イ 30  
ル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料とし  
て、実施例12と同様の反応により、標題化合物を得  
た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.20-3.90 (8H, m), 7.44 (1/2H, m), 7.54 (1/2H, m), 7.68 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.49 (1/2H, s), 8.55 (1/2H, s), 9.56 and 9.57 (1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  469 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 471 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.50; H, 4.76; N, 10.51; Cl, 13.30; S, 6.01.

分析値: C, 52.31; H, 4.66; N, 10.50; Cl, 13.34; S, 6.01.

【1023】実施例14

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10-3.30 (4H, m), 3.84 (2H, m), 4.32 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.10-8.30 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 9.62 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  473 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 475 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 49.51; H, 3.56; N, 11.00; Cl, 13.92; S, 12.59.

分析値: C, 49.45; H, 3.71; N, 11.20; Cl, 13.67; S, 12.55.

【1024】実施例15

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.30 (4H, m), 3.87 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.40-7.50 (3H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 9.59 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  449 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 451 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{HCl}$  として

計算値: C, 48.85; H, 3.78; N, 11.99; Cl, 11.38; S, 13.73.

分析値: C, 49.18; H, 3.80; N, 12.20; Cl, 11.05; S, 13.84.

【1025】実施例16

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]ピペラジン 塩酸塩



実施例1と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82-2.88 (4H, m), 2.91-2.99 (4H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 4.02 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.42 (2H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  462 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 464 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1026】実施例17

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[trans-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロペノイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の反応により、1-[trans-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95-3.10 (6H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.53 (2H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  502 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 504 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.65; H, 4.79; Cl, 12.95; N, 7.67; S, 11.71.

分析値: C, 52.36; H, 4.88; Cl, 12.63; N, 8.01; S, 11.39.

#### 【1027】実施例18

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の反応により、1-[3-(5-ter 50

t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.80-3.60 (16H, m), 4.12 (2H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.25-8.30 (2H, m), 8.53 (1H, s), 9.67 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  504 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 506 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 50.46; H, 5.26; Cl, 13.65; N, 7.36.

分析値: C, 50.83; H, 5.26; Cl, 13.43; N, 6.97.

#### 【1028】実施例19

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.07 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.82-3.21 (8H, m), 3.35 (2H, br s), 3.51 (2H, d,  $J=11.5$  Hz), 3.82 (2H, d,  $J=11.5$  Hz), 4.06 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25-8.39 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.50 (2H, br s), 11.26 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  490 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 492 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.71; H, 5.65; Cl, 17.97; N, 7.10; S, 10.84.

分析値: C, 49.01; H, 5.77; Cl, 17.62; N, 6.96; S, 10.82.

#### 【1029】実施例20

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[N-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[N-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.78-2.86 (2H, br s), 2.88-2.94 (4H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.37-3.42 (4H, m), 4.03 (2H, br s), 4.19 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, s), 7.25 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22-8.26 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.27 (2H, br s).

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.90; H, 5.10; Cl, 12.55; N, 9.92.

分析値: C, 49.02; H, 5.20; Cl, 12.50; N, 9.76.

#### 【1030】実施例21

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.99-3.05 (2H, m), 3.08 (4H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.35-3.40 (2H, m), 3.71 (4H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 4.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.22-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.38 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  476 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 478 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.98; H, 4.86; Cl, 13.14; N, 7.79; S, 11.89.

分析値: C, 48.96; H, 4.67; Cl, 13.21; N, 7.74; S, 11.93.

#### 【1031】実施例22

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

10 実施例1と同様の反応により、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.38-2.58 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.43 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.01-4.30 (6H, m), 5.18 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.59 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  548 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 550 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

30 計算値: C, 49.83; H, 4.75; Cl, 12.94; N, 6.97; S, 10.64.

分析値: C, 49.62; H, 4.71; Cl, 13.30; N, 7.19; S, 10.56.

#### 【1032】実施例23

2-カルボキシー-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (95mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解させ、エタノール (2ml)、1規定水酸化ナトリウム (3ml) を加えて30分間加熱還流した。反応液に4規定塩酸 (2ml) を加えて析出した沈殿物をろ取して標題化合物 (83mg, 90%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30-2.53 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.83 (4H,

351

m), 4.07-4.32 (4H, m), 4.90-5.20 (1H, m), 7.03-7.30 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.58 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 520 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 522 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 1.2HCl · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 47.78; H, 4.32; Cl, 13.49; N, 7.27; S, 11.09.

分析値: C, 47.41; H, 4.36; Cl, 13.81; N, 7.14; S, 11.01.

#### 【1033】実施例24

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

メタノール(4ml)に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノー-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(41mg)のジクロロメタン溶液(ジクロロメタン1ml)を加え、塩酸ヒドロキシルアミン(28mg)、トリエチルアミン(0.55ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、標題化合物(14mg, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.74-2.79 (2H, m), 3.06 (4H, s), 3.35-3.38 (2H, m), 3.71 (4H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.16 (1H, s), 8.23-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 534 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 536 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1034】実施例25

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の反応により、1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモ

352

イル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (2H, br s), 2.99 (4H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.54 (4H, br s), 4.00 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s), 9.18 (2H, br s), 9.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z 491 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 493 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.59; H, 4.65; Cl, 13.31; N, 10.51; S, 12.03.

分析値: C, 49.32; H, 4.63; Cl, 13.34; N, 10.81; S, 12.03.

#### 【1035】実施例26

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[N-メチル-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の反応により、1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.97 (4H, br s), 3.10 (3H, s), 3.28-3.41 (6H, m), 4.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.28 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 505 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 507 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 1.1HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.85; H, 4.93; Cl, 13.43; N, 10.11; S, 11.57.

分析値: C, 49.55; H, 4.92; Cl, 13.23; N, 10.13; S, 11.83.

#### 【1036】実施例27

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニ

353

ル] -4- [[5-(1-ピロリン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩  
1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (400mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.16ml)、2-メトキシピロリン (464mg) を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに1規定塩酸を加え析出した沈殿物をろ取り、標題化合物 (411mg, 88%) を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.07-2.18 (2H, m), 2.90-3.11 (8H, m), 3.62 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (4H, br), 3.80 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.62 (1H, br s), 4.73 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22-8.28 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.37 (1H, br s), 10.53 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  542 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 544 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C $_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.3\text{ HCl} \cdot 0.4\text{ H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.25; H, 4.91; Cl, 13.64; N, 9.37; S, 10.73.

分析値: C, 52.34; H, 5.03; Cl, 13.56; N, 9.36; S, 10.74.

#### 【1037】実施例28

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1- [(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.11 (4H, br), 3.44 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.32-4.46 (4H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.2

354

6 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  477 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 479 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C $_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{ H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.78; H, 4.37; Cl, 13.71; N, 10.84; S, 12.40.

分析値: C, 48.60; H, 4.50; Cl, 13.58; N, 10.62; S, 12.29.

#### 【1038】実施例29

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩  
および1- [(5-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

20 参考例344、実施例24と同様の反応により、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を得たほか、1- [(5-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを得た。

【1039】1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.48 (2H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 3.73 (2H, br s), 4.30-4.50 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  535 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 537 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【1040】1- [(5-カルバモイル-4, 5, 6,

355

7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.75 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.63 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.73 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.59 (2H, s), 6.17 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 520 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 522 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.11; H, 4.50; N, 13.02.

分析値: C, 48.98; H, 4.12; N, 12.83.

#### 【1041】実施例30

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(5-(1-ピロリン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例27と同様に、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.07-2.15 (2H, m), 2.94-3.16 (8H, m), 3.63 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.93 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 544 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 546 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>・1.4HCl・CH<sub>3</sub>OHとして

計算値: C, 49.79; H, 5.05; Cl, 13.57; N, 11.17; S, 10.23.

分析値: C, 49.44; H, 4.78; Cl, 13.63; N, 10.83; S, 10.15.

#### 【1042】実施例31

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニ

356

ル] -4- [(5-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例7と同様の反応により、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩、ギ酸を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.74-2.88 (2H, m), 3.10 (4H, br), 3.31 (2H, s), 3.66-3.86 (4H, m), 4.64-4.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15-8.22 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 505 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 507 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

20 元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>・1/5H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 51.95; H, 4.24; Cl, 6.97; N, 11.02; S, 12.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.30; Cl, 6.69; N, 10.71; S, 12.21.

#### 【1043】実施例32

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

30 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (400mg) をジクロロメタン (10ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22ml)、酢酸 (0.05ml) を加え室温で5分間攪拌後、30%ホルムアルデヒド水溶液 (0.08ml) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (264mg) を加えて室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さを飽和塩酸エタノール溶液 (1ml) に溶解したのち反応液を減圧下濃縮し、得られた残さをヘキサンと酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (298mg, 71%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.89 (3H, s), 3.10 (6H, br), 3.32-3.81 (4H, m), 4.30-4.81 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.28

357

(2H, m), 8.50 (1H, s), 11.28 (1H, br s). MS (FAB)  $m/z$  491 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 493 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>]. 元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.09; H, 4.72; Cl, 13.17; N, 10.41; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.78; Cl, 13.26; N, 10.42; S, 12.03.

#### 【1044】実施例33

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニウム ヨウ化物

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩(200mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.05ml)、炭酸カリウム(79.0mg)を加えて80℃で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮したのち、残さに水を加えて析出した沈殿物をろ取した。これをジクロロメタンとメタノール混合溶液(1:1)に溶解させ、酢酸エチルを加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物(144mg, 56%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.05-3.23 (12H, m), 3.77 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.40 (2H, br s), 4.79 (2H, br s), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.27 (2H, m), 8.52 (1H, s). MS (FD)  $m/z$  505 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 507 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>). 元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·1/2CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>として

計算値: C, 44.35; H, 4.47; N, 8.28.

分析値: C, 44.52; H, 4.23; N, 8.01.

#### 【1045】実施例34

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン N-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩(400mg)をアセトン(10ml)に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.38ml)、30%過酸化水素水(3.50ml)

358

1)を加えたのち室温で8日間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さを合成吸着剤クロマトグラフィー(ダイヤイオン(登録商標)HP-20, 水~水:アセトニトリル=2:5)により精製して標題化合物(84mg, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83-2.90 (1H, m), 3.10 (5H, br), 3.20-3.47 (4H, m), 3.61-3.83 (3H, m), 4.28-4.50 (3H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  506 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 508 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

#### 【1046】実施例35

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン(1ml)に溶解させた1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン(303mg)をトリフルオロ酢酸(1ml)を加えたのちに減圧濃縮し、析出した沈殿物をろ取してジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(263mg, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.39-2.70 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.42-3.77 (4H, m), 4.25-4.50 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.44 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.26 (2H, br s). MS (FAB)  $m/z$  520 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 522 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H·0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 44.29; H, 3.73; Cl, 5.40; F, 9.55; N, 10.67; S, 9.77.

分析値: C, 44.59; H, 3.79; Cl, 5.26; F, 9.54; N, 10.28; S, 9.72.

#### 【1047】実施例36

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,

359

6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例32と同様に、2-カルバモイル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-

[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.37-2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.78 (6H, m), 4.28-4.77 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 534 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 536 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·HCl·2.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 44.88; H, 4.91; Cl, 11.52; N, 11.38; S, 10.42.

分析値: C, 44.83; H, 4.89; Cl, 11.65; N, 11.31; S, 10.46.

#### 【1048】実施例37

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (2-ヒドロキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (132mg)、グリオキシル酸水和物

(82mg)を原料として、実施例32と同様の反応により得られた粗生成物をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22ml)、クロロギ酸エチル (0.03ml) を氷冷下で加えて室温で15分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (50mg) と水 (10ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンで希釈して飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン: メタノール=100:3) により精製し、飽和塩酸エタノール (1ml) に溶解させたのちに減圧濃縮して酢酸エチル中粉碎洗浄し、標題化合物 (52mg, 33%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11 (4H, br s), 3.20-3.57 (6H, m), 3.69-3.87 (4H, m), 4.34-4.82 (4H,

360

m), 5.38 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 521 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 523 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【1049】実施例32と同様の反応により、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例38、実施例39、実施例40の化合物を得た。

#### 【1050】実施例38

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (ピリジン-2-イル) メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.07-3.17 (6H, m), 3.63 (2H, t, J=6.3Hz), 3.74 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.50-7.64 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 1.5Hz), 7.97 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d, J=1.5Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=4.9Hz).

MS (FAB) m/z 568 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 570 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·2HCl·0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.48; H, 4.55; Cl, 16.23; N, 10.68; S, 9.78.

分析値: C, 49.72; H, 4.48; Cl, 16.31; N, 10.86; S, 9.53.

#### 【1051】実施例39

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (ピリジン-3-イル) メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.03-3.27 (6H, m), 3.40-3.81 (4H, m), 3.74 (2H, br s), 4.40 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.25

361

(1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.93 (1H, d, J=4.4 Hz).

MS (FAB) m/z 568 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 570 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2.9 HCl · 4.5 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 42.96; H, 5.06; Cl, 18.32; N, 9.28.

分析値: C, 42.97; H, 4.84; Cl, 18.19; N, 9.23.

#### 【1052】実施例40

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11 (4H, br s), 3.19 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 4.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.50 (1H, s), 9.04 (2H, d, J=6.3 Hz).

MS (FAB) m/z 568 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 570 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2.7 HCl · 6.0 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 41.86; H, 5.30; Cl, 16.93; N, 9.04; S, 8.28.

分析値: C, 42.05; H, 4.98; Cl, 16.92; N, 9.37; S, 8.61.

#### 【1053】実施例41

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.04 (2H, br s), 3.23 (4H, br), 3.47 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.35-4.50 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=15.6 Hz),

362

7.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 453 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 455 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 0.3 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 46.12; H, 4.60; Cl, 14.33; N, 11.32; S, 12.96.

分析値: C, 46.42; H, 4.66; Cl, 14.38; N, 11.02; S, 13.02.

#### 【1054】実施例42

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[[5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例32と同様に、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.92 (3H, s), 3.01-3.32 (6H, br), 3.35-3.88 (4H, m), 4.29-4.84 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 467 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 469 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 0.2 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 47.37; H, 4.85; Cl, 13.98; N, 11.05; S, 12.65.

分析値: C, 47.30; H, 4.92; Cl, 14.05; N, 11.03; S, 12.49.

#### 【1055】実施例43

(3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン 塩酸塩

実施例1と同様に、(3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -69.72° (25°C, c=1.00, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> at 100°C) δ 1.88-1.89 (1H, m), 2.10-2.25 (1



363

H, m), 3.02-3.07 (2H, m), 3.10-3.50 (6H, m), 4.02 (1H, s), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.18 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 9.65 (2H, br s).

MS (FD) m/z 461 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 463 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · 2.1HCl · H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 47.47; H, 5.09; Cl, 19.74; N, 7.55; S, 11.52.

分析値: C, 47.55; H, 5.13; Cl, 19.85; N, 7.45; S, 11.48.

#### 【1056】実施例44

(3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピロリジン 塩酸塩

実施例1と同様に、(3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

[α]<sub>D</sub> = -62.70° (25°C, c=1.00, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> at 100°C) δ 1.82-1.90 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.05 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.42-3.57 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.47 (1H, s), 9.55 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 476 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 478 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HClとして

計算値: C, 51.56; H, 4.52; Cl, 13.84; N, 8.20; S, 12.51.

分析値: C, 51.25; H, 4.61; Cl, 13.68; N, 7.98; S, 12.36.

#### 【1057】実施例45

364

(3S)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-3-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]ピロリジン 塩酸塩

実施例1と同様に、(3S)-3-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

[α]<sub>D</sub> = +34.82° (25°C, c=1.00, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.98-2.20 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.55 (2H, br s), 9.7-10.0 (1H, m).

MS (FD) m/z 461 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 463 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · 2HCl · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.06; H, 4.94; Cl, 19.75; N, 7.80; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.97; Cl, 19.65; N, 7.67; S, 11.84.

#### 【1058】実施例46

(3S)-3-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン 塩酸塩

実施例1と同様に、(3S)-3-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

[α]<sub>D</sub> = +33.56° (25°C, c=1.00, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.41-3.53 (3H, m), 4.04-4.24 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.67 (1

365

H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.50 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 9.71 (1H, br s).

MS (FD) m/z 476 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 478 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1059】実施例47

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ホモピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83 (2H, br s), 3.04 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.30-3.59 (6H, m), 3.60-3.88 (4H, m), 4.14 (2H, s), 7.20 (1H, br s), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.17-8.21 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 490 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 492 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 1.1 HCl · 0.2 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 51.66; H, 4.99; Cl, 13.92; N, 7.86.

分析値: C, 51.46; H, 4.61; Cl, 13.55; N, 8.05.

## 【1060】実施例48

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7、実施例1と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピペラジン トリフルオ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26-1.38 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.93-3.13 (4H, m), 3.29-3.40 (3H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.11

366

(2H, s), 7.16 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.71 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 490 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 492 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

10 元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2.4 HCl · 3 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 43.67; H, 5.32; Cl, 19.05; N, 6.64.

分析値: C, 43.85; H, 5.10; Cl, 19.07; N, 6.63.

## 【1061】実施例49

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾフラン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

20 実施例24と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11 (4H, s), 3.83 (4H, br), 5.90 (2H, br s), 7.34 (1H, s), 7.64-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.89 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, s), 9.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z 513 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 515 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · 1/5 H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 55.80; H, 4.18; Cl, 6.86; N, 10.70; S, 6.21.

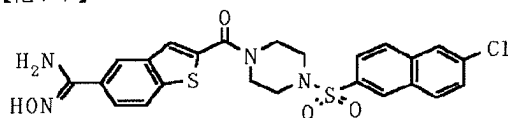
分析値: C, 55.65; H, 4.25; Cl, 6.81; N, 10.70; S, 6.37.

## 【1062】実施例50

40 4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾチエン-2-イル)カルボニル]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]ピペラジン

## 【1063】

## 【化77】



50 実施例24と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-

2-イル)スルホニル]-4-[ (5-シアノベンゾチエン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (4H, s), 3.77 (4H, s), 5.87 (2H, br s), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 9.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  529 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 531 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0.3H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 53.94; H, 4.07; N, 10.48.

分析値: C, 54.22; H, 4.17; N, 10.23.

#### 【1064】実施例51

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩  
実施例1と同様に、1-[ (2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.89-3.29 (4H, m), 3.20-3.83 (8H, m), 4.25 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15-8.25 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  470 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 472 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·HCl·2.0H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53.14; H, 5.39; Cl, 13.07; N, 7.75; S, 5.91.

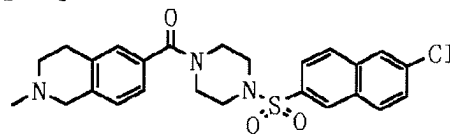
分析値: C, 53.43; H, 5.43; Cl, 13.15; N, 8.07; S, 5.55.

#### 【1065】実施例52

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[ (2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

#### 【1066】

#### 【化78】



実施例32と同様の反応により、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.88 (3H, s), 2.90-3.80 (13H, m), 4.12-4.56 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.93 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  484 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 486 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·HCl·2.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53.44; H, 5.67; Cl, 12.62; N, 7.48; S, 5.71.

分析値: C, 53.71; H, 5.81; Cl, 12.37; N, 7.26; S, 5.62.

#### 【1067】実施例53

6-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウム ヨウ化物

実施例33と同様に、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[ (2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90-3.85 (18H, m), 4.61 (2H, s), 7.19 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 48.49; H, 4.85; N, 6.53.

分析値: C, 48.66; H, 4.96; N, 6.3

50 9.

## 【1068】実施例54

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン、リチウム5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキシラートを原料として、標題化合物を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.28 (4H, br), 3.67 (2H, s), 3.82-3.95 (2H, br), 4.50-4.65 (2H, br), 6.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  480 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 482 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 44.64; H, 4.76; Cl, 13.18; N, 13.02; S, 11.92.

分析値: C, 44.69; H, 4.72; Cl, 13.36; N, 12.76; S, 11.76.

【1069】実施例54と同様に実施例55～実施例60に示す化合物を合成した。

## 【1070】実施例55

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.50-2.63 (3H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.14 (2H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.64-4.80 (1H, m), 4.97-5.02 (1/2H, m), 5.45-5.51 (1H, m), 6.13-6.17 (1/2H, m), 7.02 (1H, br), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, br), 8.07-8.16 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  537 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 539 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·HCl·1.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 43.74; H, 4.90; Cl, 11.74; N, 13.91; S, 10.62.

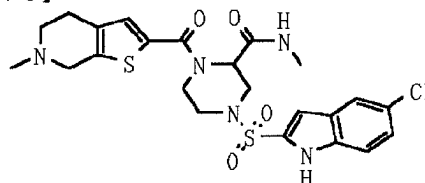
分析値: C, 44.02; H, 5.07; Cl, 11.83; N, 13.59; S, 10.52.

## 【1071】実施例56

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

## 【1072】

## 【化79】



$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.65 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.85-3.22 (7H, m), 3.22-3.38 (2H, m), 3.66 (1H, d, J=12.2 Hz), 3.55-3.68 (2H, m), 4.17-4.40 (3H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.09 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 538 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·1.3HCl·0.6H<sub>2</sub>O·1.5EtOHとして

計算値: C, 47.07; H, 5.70; Cl, 12.29; N, 10.56; S, 9.67.

分析値: C, 46.68; H, 5.63; Cl, 12.16; N, 10.20; S, 10.06.

## 【1073】実施例57

1-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.91 (3H, s), 3.11 (2H, br), 3.25-3.90 (4H, m), 3.76 (2H, br), 5.35-4.80 (2H, br), 4.41 (2H, br), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz),

371

7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).  
MS (FAB) m/z 481 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 1.1HCl · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 45.63; H, 4.35; Cl, 14.14; N, 10.64; S, 12.18.

分析値: C, 45.81; H, 4.29; Cl, 13.93; N, 10.44; S, 12.26.

## 【1074】実施例58

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホンル] -4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91 (3H, s), 3.00-3.55 (7H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.42 (3H, br), 4.67 (1H, br), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).

MS (FAB) m/z 481 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 0.17H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 46.15; H, 4.33; Cl, 13.62; N, 10.76; S, 12.32.

分析値: C, 46.45; H, 4.41; Cl, 13.61; N, 10.58; S, 12.02.

## 【1075】実施例59

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホンル] -4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91 (3H, s), 2.98-3.90 (10H, m), 4.24-4.77 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.10-8.21 (2H, m), 11.72 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 497 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 499 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · HCl · 0.9H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 43.70; H, 4.36; Cl, 12.90; N, 10.19; S, 17.50.

分析値: C, 43.82; H, 4.49; Cl, 13.27; N, 9.86; S, 17.32.

## 【1076】実施例60

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホンル] -4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ

372

トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91 (3H, s), 3.02-3.25 (5H, m), 3.32-3.90 (6H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 4.64-4.75 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.09 (1H, s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 497 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 499 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 1.1HCl · 1.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 42.71; H, 4.46; Cl, 13.24; N, 9.96; S, 17.11.

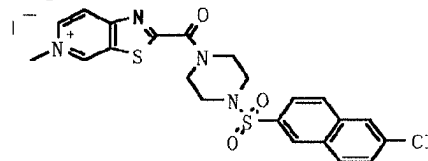
分析値: C, 42.49; H, 4.51; Cl, 13.01; N, 9.76; S, 16.95.

## 【1077】実施例61

2-[(4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]ピペラジン-1-イル)カルボニル] -5-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム ヨウ化物

## 【1078】

## 【化80】



30 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル] -4-[(チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを実施例33と同様に処理精製し、標題化合物を得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3016, 1631, 1450, 1432, 1344, 1328, 1276, 1267, 1162, 1135, 998, 727, 578.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.10-3.23 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.48 (3H, s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.98 (1H, d, J=6.8, 2.0 Hz), 9.92 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS (FAB) m/z 487 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 489 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

## 【1079】実施例62

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル)カルバモイル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (616mg)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル)カルバモイル]ピペラジントリフルオロ酢酸塩 (1.12g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (36mg)、塩酸1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (579mg)をN,N-ジメチルホルムアミド (100ml)に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Φ3.0×(1.5+8)cm、酢酸エチル:メタノール=100:4]により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1N HCl (20ml)に溶解させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (845mg)を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3380, 1668, 1623, 1542, 1415, 1342, 1330, 1159, 1135, 1078, 952, 941, 723, 578.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.42-2.80 (5H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.80 (6H, m), 4.23-4.50 (5/2H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.98 (1/2H, br s), 5.45-5.55 (1H, m), 6.15 (1/2H, br s), 7.71 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78-7.82 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 11.70-12.00 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  548 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 550 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【1080】実施例62と同様の方法により実施例63~実施例76の化合物を得た。

#### 【1081】実施例63

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウ

ム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35-2.83 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95-3.88 (18H, m), 4.31-4.45 (3/2H, m), 4.67 (2H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 5.03 (0.5H, br s), 5.37 (0.5H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 5.79 (1/2H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 11.50-11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  618 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 620 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1.5\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 46.27; H, 5.48; Cl, 12.19; N, 9.63; S, 8.82.

分析値: C, 46.49; H, 5.20; Cl, 12.16; N, 9.67; S, 8.88.

#### 【1082】実施例64

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]グリシン エチルエステル

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、N-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル)カルボニル]グリシンエチルエステル トリフルオロ酢酸塩.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.17-1.24 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.39-2.53 (1H, m), 2.58-2.84 (5H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.54-3.81 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.32 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.47 (1/2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 5.14 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, br s), 7.68 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.8, 3.4\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 8.52 (1/2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.61 (1/2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

375

MS (FD)  $m/z$  619 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 621 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ). 元素分析:  $C_{27}H_{30}ClN_5O_6S_2 \cdot 0.2HCl \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 51.54; H, 4.87; Cl, 6.76; N, 11.13; S, 10.19.

分析値: C, 51.31; H, 4.92; Cl, 6.74; N, 10.92; S, 10.01.

【1083】なお、本反応において、下記のエステル結合が加水分解された化合物も得られた。

N- [4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] グリシン

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.37 (3H, s), 2.59-2.83 (6H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.52-3.77 (4H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 4.45 (1/2H, d,  $J=13.7$  Hz), 5.13 (1/2H, br s), 5.63 (1/2H, d,  $J=13.7$  Hz), 6.36 (1H, br s), 7.69 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=8.8, 3.4$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.41 (1/2H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.45-8.50 (3/2H, m).

MS (FD)  $m/z$  592 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{35}$ ], 594 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{37}$ ].

元素分析:  $C_{27}H_{30}ClN_5O_6S_2 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 49.22; H, 4.63; Cl, 5.81; N, 11.48; S, 10.51.

分析値: C, 49.11; H, 4.78; Cl, 6.02; N, 11.41; S, 10.25.

#### 【1084】実施例65

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [N-(モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [N-(モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100°C)  $\delta$  2.58-2.84 (8H, m), 2.89 (3H, s), 2.98-3.58 (3H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 4.10-4.70 (4H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.6, 2.4$  Hz), 7.7

376

9 (1H, dd,  $J=8.6, 1.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.58 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  619 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{35}$ ], 621 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{37}$ ].

元素分析:  $C_{24}H_{26}ClN_4O_5S_2 \cdot 1.7HCl \cdot 1.7H_2O$ として

計算値: C, 45.56; H, 5.11; Cl, 13.45; N, 10.57; S, 8.93.

分析値: C, 45.35; H, 5.34; Cl, 13.46; N, 12.01; S, 8.93.

#### 【1085】実施例66

N'- [4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、N'- [1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸エチルエステル 塩酸塩。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18-1.28 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.31 (2H, s), 3.44-3.75 (4H, m), 4.08-4.24 (3H, m), 4.38 (1/2H, d,  $J=13.7$  Hz), 5.01 (1/2H, s), 5.22-5.31 (1H, m), 5.52 (1/2H, d,  $J=13.7$  Hz), 6.10 (1/2H, br s), 7.69 (1H, d,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.72-7.80 (1H, m), 7.72-7.80 (3H, m), 8.47 (1H, s), 9.77-9.85 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$  635 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{35}$ ], 637 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{37}$ ].

元素分析:  $C_{27}H_{31}ClN_6O_6S_2 \cdot 1.6HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 45.58; H, 4.90; Cl, 12.95; N, 11.81; S, 9.01.

分析値: C, 45.71; H, 5.09; Cl, 12.83; N, 11.46; S, 8.94.

#### 【1086】実施例67

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [N- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩  
原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

377

ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [N- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m), 3.32-3.86 (13H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.23-4.50 (2.5H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 5.15 (0.5H, s), 5.50 (0.5H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 6.30 (0.5H, s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12-8.38 (4H, m), 8.48 (1H, s), 11.45-11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  661 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 663 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 48.67; H, 5.07; Cl, 9.91; N, 11.74; S, 8.96.

分析値: C, 48.70; H, 5.03; Cl, 10.23; N, 11.55; S, 9.32.

#### 【1087】実施例68

4- [(4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル) カルボニル] モルホリン 塩酸塩原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、4- [(1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル) カルボニル] モルホリン トリフルオロ酢酸塩。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3396, 2919, 2854, 1652, 1623, 1457, 1112, 954, 723, 578.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.62-2.79 (1H, m), 2.85-3.92 (19H, m), 4.02-4.13 (1/2H, m), 4.30-4.49 (3/2H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 5.24-5.46 (1H, m), 6.28-6.45 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12-8.28 (3H, m), 8.53 (1H, s), 11.30-11.80 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$  604 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 606 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1088】実施例69

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニ

378

ル] -2- (エトキシカルボニル) -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [エトキシカルボニル] ピペラジン。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25-1.35 (3H, m), 2.43-2.94 (9H, m), 3.31 (1/2H, dt,  $J=12.7, 3.4\text{Hz}$ ), 3.60-3.76 (2.5H, m), 3.83 (1/2H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.89 (1/2H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.19-4.30 (2H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 4.55 (1/2H, 14.2Hz), 5.76 (1/2H, 14.2Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.89-7.94 (3H, m), 8.34 (1H, s).

20 MS (FAB)  $m/z$  563 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 565 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1089】実施例70

[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 メチルエステル原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [メトキシカルボニルメチル] ピペラジン。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2944, 2846, 2788, 1735, 1619, 1455, 1164.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.40-2.92 (10H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=16.1, 8.8\text{Hz}$ ), 3.16-3.27 (1/2H, m), 3.42-3.55 (1/2H, m), 3.60-3.72 (5H, m), 3.83-3.97 (2H, m), 4.60 (1/2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.21 (1/2H, br s), 5.70 (1/2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 6.15 (1/2H, br s), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.87-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  563 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 565 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1090】実施例71

2- [N- (tert-ブトキシ) アミノ] カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ



379

ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [(N-tert-ブトキシ) カルボニル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2979, 1675, 1465, 1199, 1184, 1166, 1135, 721.  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.15-1.25 (9H, m), 2.36 (3H, s), 2.37-2.49 (1H, m), 2.67-2.84 (5H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.59-3.78 (3H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 4.38 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.01 (1/2H, br s), 5.52 (1/2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.14 (1/2H, s), 6.21 (1/2H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.76-7.74 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.47-8.53 (1H, m), 10.75-10.78 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  606 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 608 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1091】実施例72

[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセトアミド 塩酸塩  
 原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [カルバモイルメチル] ピペラジン 塩酸塩.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1671, 1616, 1465, 1457, 1419, 1332, 1162, 1133, 1124, 1078, 956, 701, 578.  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.80 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.93-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (1H, m), 3.62-3.88 (3H, m), 4.05-4.43 (2.5H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 5.05 (0.5H, br s), 5.34 (0.5H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.69-5.84 (0.5H, m), 6.82 (0.5H, br s), 6.93 (0.5H, br s), 7.37-7.50 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.10-8.29 (3H, m), 8.49 (1H, s).

380

MS (FAB)  $m/z$  576 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1092】実施例73

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [(N-イソプロピル) カルバモイル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [(N-イソプロピル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2967, 2933, 1666, 1625, 1542, 1463, 1344, 1332, 1159, 1135, 954, 725, 578.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.00-1.10 (6H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.93-3.50 (4H, m), 3.60-3.79 (2H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.32-4.50 (1.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.97 (0.5H, s), 5.03 (0.5H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.90 (0.5H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.92-8.00 (1H, m), 8.22 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18-8.28 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  576 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1093】実施例74

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [(ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [(ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2931, 2854, 1623, 1455, 1334, 1159, 1135, 1124, 1078, 954, 700, 578.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.20-1.70 (8H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.88 (11H, m), 4.31-4.45 (1.5H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 5.03 (0.5H, br

381

s), 5.34 (0.5H, d, J=13.2Hz), 5.70 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 616 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 618 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1094】実施例75

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-[ [N-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[ [N-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42-3.54 (9H, m), 3.62-3.85 (5H, m), 4.12-4.50 (3.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 5.09 (1/2H, br s), 5.43-5.52 (1/2H, m), 6.11-6.19 (1/2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=10.7Hz); 7.80-7.86 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65-8.72 (1H, m).

MS (FAB) m/z 654 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 656 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1095】実施例76

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-[ [N-(2-メトキシエチル)] カルバモイル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-[ [N-(2-メトキシエチル)] カルバモイル] ピペラジン。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 2931, 1544, 1463, 1423, 1344, 1332, 1157, 1133, 1078, 954, 943, 723, 578. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42-2.82 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.95-3.79 (1.3H, m), 4.21-4.80 (3.5H, m), 5.02 (1/2H, br s), 5.47 (1/2

382

H, d, J=12.2Hz), 6.07 (1/2H, br s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17-8.32 (3H, m), 8.48 (1H, s), 11.09-11.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z 592 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 594 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1096】実施例77

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル) -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

(2.08g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、エタノール (20ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.70ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さに水 (20ml) を加え析出した沈殿物をろ取り標題化合物 (1.39g) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 1731, 1625, 1461, 1346, 1332, 1315, 1159, 1135, 1078, 954, 943, 723, 580. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.32-3.86 (11H, m), 4.27 (1H, d, J=11.7Hz), 4.35-4.48 (3/2H, m), 4.59-4.78 (1H, m), 5.21 (1/2H, m), 5.38-5.52 (1/2H, m), 6.34-6.47 (1/2H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 (1H, s), 11.60-11.90 (1H, m).

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 1.3HCl · 1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 45.33; H, 4.51; Cl, 13.38; N, 9.19; S, 10.52.

分析値: C, 45.69; H, 4.55; Cl, 13.29; N, 9.21; S, 10.21.

## 【1097】実施例78

N' - [ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸

50 N' - [ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)

383

スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル) カルボニル] ヒドラジノ酢酸エチルエステル 塩酸塩を原料として、実施例77と同様に、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z 607 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 609 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> at 100°C) δ 2.41 (3H, s), 2.65-3.30 (6H, m), 3.37-3.77 (8H, m), 4.16 (1H, d, J=12.7 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.7, 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.42 (1H, s).

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 46.69; H, 4.86; N, 13.07, S, 9.97.

分析値: C, 46.87; H, 4.86; N, 12.82; S, 9.62.

#### 【1098】実施例79

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [[N-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)] カルバモイル] ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸 (141 mg)、2-テトラヒドロピランニルオキシアミン (180 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (11 mg)、塩酸1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (145 mg)、炭酸カリウム (129 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ0.7×25.0 cm、ジクロロメタン:メタノール=100:3) により精製し、標題化合物 (308 mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.89 (6H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 2.72-3.00 (6H, m), 3.57-3.97 (5H, m), 4.28 (0.5H, d, J=12.2 Hz), 4.35 (0.5H, d, J=12.2 Hz), 4.52-4.61 (0.5H, m), 4.92 (0.5H, s), 5.02 (0.5H, br s), 5.06-

384

5.10 (0.5H, m), 5.55-5.65 (0.5H, m), 5.88 (0.5H, br s), 6.21 (0.5H, br s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77-7.93 (4H, m), 8.35 (1H, s), 9.61 (0.5H, br s), 10.10 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 634 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 636 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1099】実施例80

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボヒドロキサム酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [[N-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)] カルバモイル] ピペラジン (297 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、1N塩酸 (10 ml) をくわえ室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをHP-20 (Φ1.7×20.0 cm、アセトニトリル:水=1:5) により精製し、標題化合物 (65 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.32-2.73 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.97-3.30 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.22-4.48 (2.5H, m), 4.61-4.75 (1H, m), 4.99 (0.5H, s), 5.47 (0.5H, d, J=12.2 Hz), 6.24 (0.5H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 10.26 (1H, br s), 10.97 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 550 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 552 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1100】実施例81

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(2-ヒドロキシベンジル)] カルバモイル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (195 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、78°Cでトリプロモボラン-ジクロロメタン溶液 (1.0M, 2.08 m

385

1)を滴下した。反応液を室温に昇温させ一晩攪拌した。反応液にメタノール(2ml)、炭酸ナトリウム(200mg)、水(3ml)を加え有機層を抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、析出した固体を1N塩酸で洗浄しながら取し標題化合物(50mg, 24%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36-2.87 (9H, m), 3.11-3.28 (1H, m), 3.59-3.80 (3H, m), 4.12-4.45 (3.5H, m), 4.48-4.57 (1/2H, m), 5.08 (1/2H, br s), 6.19 (1/2H, br s), 6.63-6.81 (2H, m), 6.98-7.15 (2H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.78-7.84 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.50-8.62 (1H, m), 9.45 (1/2H, s), 9.50 (1/2H, s).

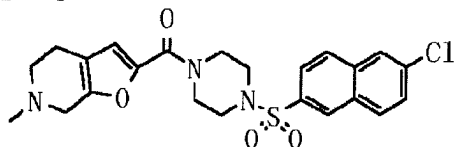
MS (FAB)  $m/z$  640 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 642 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1101】実施例82

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン 塩酸塩

#### 【1102】

#### 【化81】



6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン(58.1mg)のテトラヒドロフラン(3.2ml)溶液に、-78℃にて、n-ブチルリチウム(1.59Nヘキサン溶液, 320 $\mu$ l)を加え、1時間攪拌後、0℃にて30分攪拌した。再び反応液を-78℃に冷却し、二酸化炭素ガスを1時間導入した。30分かけて室温まで昇温後濃縮し残渣を得た。この残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(6.0ml)溶液に、1-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン 塩酸塩(177mg, 510 $\mu$ mol)を溶解し、室温にて1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(98.0mg, 511 $\mu$ mol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(69.0mg, 511 $\mu$ mol)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(185 $\mu$ l, 1.06mmol)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に塩化メ

386

チレン(20ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(2x10ml)で抽出した。有機層を合わせて水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:5:1)を用いて精製を二度行い、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(74.7mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2918, 2850, 2538, 1620, 1456, 1432, 1344, 1329, 1282, 1161, 955, 941, 729.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.68 (1H, br d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 2.78-2.92 (1H, br), 2.85 (3H, s), 3.04 (4H, br s), 3.26 (1H, br s), 3.52 (1H, br s), 3.72 (4H, br s), 4.20 (1H, br d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.43 (1H, br d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  474 [(M+H) $^+$ ]

元素分析: C $_{23}$ H $_{24}$ ClN $_3$ O $_4$ S $\cdot$ 1.1HCl $\cdot$ 1.7H $_2$ Oとして

計算値: C, 50.72; H, 5.27; N, 7.71; Cl, 13.67; S, 5.89.

分析値: C, 50.58; H, 5.39; N, 7.69; Cl, 13.94; S, 5.85.

#### 【1103】実施例83

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン 塩酸塩

6-( $t$ -ブトキシカルボニル)-2-[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン(1.28g, 2.24mmol)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(50ml)を加え、20分攪拌後、反応液を濃縮し、白色固体として標題化合物(1.26g)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2924, 2615, 2544, 1957, 1655, 1610, 1473, 1454, 1425, 1448, 1336, 1286, 1157, 941, 731, 580.

387

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02 (2H, br t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.42-3.49 (2H, br m), 3.52 (2H, br t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, br t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, br t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, br d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=1.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, br s), 9.87 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  471 [(M+H) $^+$ , C $_{135}$ ].

元素分析: C $_{23}$ H $_{23}$ ClN $_4$ O $_3$ S  $\cdot$  1.9HCl  $\cdot$  0.9H $_2$ Oとして

計算値: C, 49.64; H, 4.84; N, 10.07; Cl, 18.48; S, 5.76.

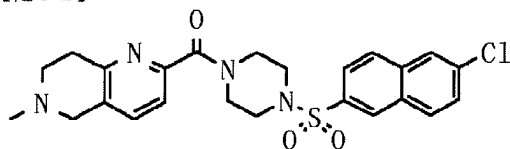
分析値: C, 49.64; H, 4.96; N, 10.01; Cl, 18.73; S, 5.93.

#### [1104] 実施例 84

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン 塩酸塩

#### [1105]

#### [化82]



2-[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン (174 mg) の塩化メチレン (3.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (95.6  $\mu$ l)、酢酸 (58.9  $\mu$ l)、ホルムアルデヒド (37%水溶液, 42.0  $\mu$ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (110 mg) を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml) 及び塩化メチレン (10 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1) を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、白色固体として表記化合物 (170 mg) を得た。

388

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 2918, 2544, 1655, 1641, 1475, 1431, 1342, 1331, 1284, 1155, 953, 941, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (3H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 3.17 (2H, br s), 3.26 (2H, br s), 3.38-3.65 (2H, m), 3.68 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 4.40-4.70 (2H, m), 4.57 (2H, br s), 7.57 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.84-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, s), 11.86 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  485 [(M+H) $^+$ , C $_{135}$ ].

#### [1106] 実施例 85

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン 塩酸塩

1, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (300 mg) に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液 (25 ml) を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮した。この残渣に室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (25 ml) を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮し、白色固体として表記化合物 (200 mg) を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2918, 2762, 2559, 1614, 1483, 1454, 1381, 1340, 1323, 1244, 1155, 1147, 1136, 978, 955, 727, 575.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (2H, br t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.03 (4H, t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, br t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.73 (4H, br t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.99 (2H, br s), 6.32 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, br s), 9.07 (2H, br), 11.38 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  459 [(M+H) $^+$ , C

1<sup>35</sup>].

元素分析:  $C_{22}H_{23}ClN_4O_3S \cdot 1.1HCl \cdot 0.3H_2O$ として

計算値: C, 52.38; H, 4.94; N, 11.11; Cl, 14.76; S, 6.36.

分析値: C, 52.48; H, 4.92; N, 11.07; Cl, 14.48; S, 6.65.

## 【1107】実施例86

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン 塩酸塩(200mg)を塩化メチレン(4.5ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(125μl)、酢酸(77.0μl)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 56.1μl)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(139mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)及び塩化メチレン(10ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2×10ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g, 塩化メチレン:メタノール=10:1→7:1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(133mg)を得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3213, 2918, 2650, 2530, 1604, 1585, 1508, 1491, 1456, 1342, 1331, 1157, 727, 579.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.72-2.86 (1H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.9$ Hz), 2.87-2.99 (1H, m), 3.03 (4H, br t,  $J=4.4$ Hz), 3.19-3.31 (1H, m), 3.46-3.64 (1H, m), 3.74 (4H, br t,  $J=4.4$ Hz), 3.97 (1H, dd,  $J=7.8, 14.2$ Hz), 4.20 (1H, br d,  $J=14.2$ Hz), 6.32 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, br s), 10.84 (1H, br s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  473 [(M+H)<sup>+</sup>, C

1<sup>35</sup>].

元素分析:  $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 1.3HCl \cdot 0.7H_2O$ として

計算値: C, 51.83; H, 5.24; N, 10.51; Cl, 15.30; S, 6.02.

分析値: C, 51.83; H, 5.37; N, 10.30; Cl, 15.35; S, 6.09.

## 【1108】実施例87

22-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン 塩酸塩(149mg)を塩化メチレン(3.0ml)に懸濁させ、メタノール(0.60ml)、トリエチルアミン(82.5μl)、酢酸(51.0ml, 891μmol)、アセトアルデヒド(19.5μl)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(74.0mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30ml)及び塩化メチレン(15ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2×10ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 塩化メチレン:メタノール=10:1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液(10ml)に溶解後、濃縮し、さらに水(30ml)を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(81.7mg)を得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3386, 3226, 2918, 2586, 1603, 1585, 1491, 1454, 1427, 1344, 1331, 1163, 1136, 1078, 933, 727, 579.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.02 (4H, br s), 3.12-3.64 (6H, m), 3.73 (4H, br s), 3.96 (1H, dd,  $J=7.8, 14.1$ Hz), 4.22 (1H, br d,  $J=14.1$ Hz), 6.31 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, br d,  $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, br d,  $J=8.8$ Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.23 (1H, br s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.50 (1H, br s), 10.39 (1H, br s), 11.40 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  486 [(M+H)<sup>+</sup>, C

50 1<sup>35</sup>].

元素分析:  $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S \cdot 1.2HCl \cdot 2.0H_2O$ として

計算値: C, 50.86; H, 5.73; N, 9.88; Cl, 13.76; S, 5.66.

分析値: C, 51.11; H, 5.71; N, 9.58; Cl, 13.60; S, 5.66.

#### 【1109】実施例 88

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン 塩酸塩 (780mg) を塩化メチレン

(15ml) に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15ml) 及び *tert*-ブチルジカルボナート (506ml) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水 (30ml) 及び塩化メチレン (30ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 20ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75g, 塩化メチレン: アセトン = 8:1 → 2:1) を用いて精製し、得られた白色固体を 1*N*-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物 (641mg) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.61 (2H, br s), 3.12 (4H, br t,  $J=4.9$  Hz), 3.66 (2H, br s), 3.90 (4H, br t,  $J=4.9$  Hz), 4.36 (2H, br s), 6.19 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=1.7, 9.0$  Hz), 7.76 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 7.86-7.97 (3H, m), 8.29 (1H, br s), 9.24 (1H, br s).

#### 【1110】実施例 89

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン (33.0mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (60% in oil, 3.5mg) を加え 10分間攪拌後、ヨウ化メチル (4.5μl) を加え、0℃のまま 1時間攪拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10ml)、塩化メチレン (20ml)、及び水 (30ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン = 9:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として表記化合物 (32.3mg) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.58 (2H, br s), 3.12 (4H, br t,  $J=4.5$  Hz), 3.50 (3H, s), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, br t,  $J=4.5$  Hz), 4.32 (2H, br s), 6.02 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J=1.7, 8.5$  Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.32 (1H, br s).

#### 【1111】実施例 90

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン 塩酸塩

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]ピリジン (280mg) に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液 (25ml) を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水 (10ml) を加え、減圧下濃縮し、白色固体として標題化合物 (210mg) を得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3381, 2918, 2748, 1622, 1583, 1495, 1454, 1342, 1331, 1248, 1163, 1136, 953, 935, 879, 726, 579, 476.

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.81 (2H, br t,  $J=5.6$  Hz), 3.05 (4H, br s), 3.35 (2H, br t,  $J=5.6$  Hz), 3.42 (3H, s), 3.69 (4H, br s), 3.97 (2H, br s), 6.18 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, br s), 9.34 (1H, br d,  $J=27.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  473 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>].

元素分析:  $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 1.4HCl \cdot 1.2H_2O$ として

計算値: C, 50.63; H, 5.32; N, 10.2

393

7; C1, 15. 59; S, 5. 88.

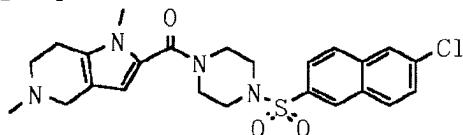
分析値: C, 50. 71; H, 5. 53; N, 10. 14; C1, 15. 53; S, 5. 90.

## 【1112】実施例91

2- [ [4- [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1, 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン 塩酸塩

## 【1113】

## 【化83】



2- [ [4- [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン 塩酸塩 (170 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁させ、メタノール (10 ml)、トリエチルアミン (100  $\mu$ l)、酢酸 (62. 0  $\mu$ l)、ホルムアルデヒド (3. 7%水溶液, 46. 5  $\mu$ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115 mg) を室温にて加え、30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g, 塩化メチレン: メタノール = 10: 1  $\rightarrow$  7: 1) を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物 (162 mg) を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2924, 2663, 2586, 1622, 1581, 1456, 1342, 1329, 1248, 1163, 1136, 955, 937, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2. 77-3. 00 (5H, m), 3. 06 (4H, br s), 3. 23-3. 37 (1H, m), 3. 43 (3H, s), 3. 55-3. 65 (1H, m), 3. 69 (4H, br s), 3. 90-4. 03 (1H, m), 3. 93 (3H, s), 4. 19 (1H, br d,  $J=11. 7$  Hz), 6. 18 (1H, s), 7. 74 (1H, dd,  $J=2. 0, 8. 8$  Hz), 7. 83 (1H, dd,  $J=2. 0, 8. 8$  Hz), 8. 18 (1H, d,  $J=8. 8$  Hz), 8. 27 (1H, br s), 8. 28 (1H, d,  $J=8. 8$  Hz), 8. 51 (1H, br s), 11. 00 (1H, br s).

394

MS (FAB)  $m/z$  487 [ (M+H) $^+$ , C $^{135}$ ].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S  $\cdot$  1. 4HCl  $\cdot$  1. 4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 51. 18; H, 5. 58; N, 9. 95; C1, 15. 11; S, 5. 69.

分析値: C, 51. 09; H, 5. 83; N, 9. 78; C1, 15. 37; S, 5. 79.

## 【1114】実施例92

10 2- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [ (6-トリメチルシリルエチルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

3- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (6-トリメチルシリルエチルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (218 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (188 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (240 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68 mg) を加え、室温で30時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄 (2回) し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3: 97  $\rightarrow$  5: 95  $\rightarrow$  7: 93) で精製し、標題化合物 (90 mg) を得た。

30 MS (FAB)  $m/z$  616 (M+H) $^+$ .

## 【1115】実施例93

4- [ (6-エチルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [ (6-トリメチルシリルエチルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (90 mg) をテトラヒドロフラン (0. 5 ml) とメタノール (0. 5 ml) の混合溶媒に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0. 3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした。塩化メチレンで抽出 (4回) し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用薄層クロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1: 9) で精製した。同様の反応、後処理を3回繰り返す、それら



395

を合わせて Sephadex LH-20 (メタノールで溶出) で精製した。得られたアモルファスを塩化メチレンに溶かし、ヘキサンに滴下することで薄い灰色の固体として標題化合物 (82mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.80-2.90 (10H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.22 (1H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.67 (1H, s), 4.49 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 4.65, 5.74 (total 1H, each d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 5.26, 6.18 (total 1H, each s), 6.45, 6.49 (total 1H, each s), 7.54 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 【1116】実施例94

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル) -4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン (930mg) を塩化メチレン (5ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶かし、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (695mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (506mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (119mg) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、オレンジ色の泡状固体として標題化合物 (585mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.58-3.96 (19H, m), 4.60-6.02 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.64 (H, s), 10.39 (1H, s).

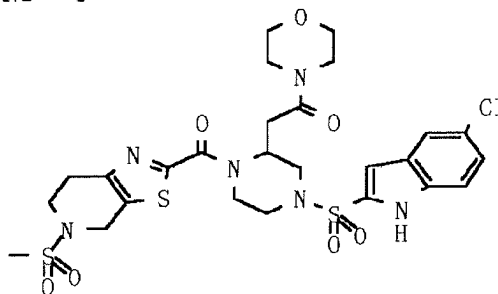
#### 【1117】実施例95

396

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(5-メチルスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

【1118】

【化84】



1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン (585mg) を塩化メチレン (5ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレン (N, N-ジメチルホルムアミドを少量加えた) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。1規定の塩酸エタノール溶液 (1ml) を加え、再び溶媒を減圧下留去し、塩酸塩 (585mg, N, N-ジメチルホルムアミドを2分子含む) を得た。このうち100mgを塩化メチレン (3ml) に加え、トリメチルアミン (0.5ml)、メタンスルホニルクロリド (20mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=9:1) で精製し、得られた固体を塩化メチレンに溶かし、エーテルを加えて結晶化した。白色固体として標題化合物 (34.2mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.33-3.57 (20H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 4.38, 5.39 (total 1H, each d,  $J=12.2, 13.7\text{Hz}$ ), 4.55 (2H, s), 5.06, 5.82 (total 1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  671 ( $M+H$ ) $^+$

## 【1119】実施例96

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸(530mg)、4-[(5-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩(527mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(200mg)、塩酸1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(324mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.18ml)を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)により精製し、淡黄色泡状物質(577mg)を得た。このものを塩化メチレン(3ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(6ml)を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄しながら取して、標題化合物(596mg)無色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.53-2.62 (3H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.12-3.22 (0.5H, m), 3.39-3.59 (1.5H, s), 3.68-3.77 (1H, m), 4.28 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.28-4.50 (1.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.44 (0.5H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 6.13 (0.5H, br s), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.07-8.18 (2H, m), 8.22-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.16-9.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  534 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 536 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 【1120】実施例97

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例95と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  2.61-2.87 (1H, m), 2.88 (6H, br s), 2.89-

3.24 (3H, m), 3.45-3.90 (4H, m), 4.43-4.60 (3H, m), 4.74, 5.21 (total 1H, each br s), 5.60-6.09 (total 1H, m), 6.30, 6.42 (total 1H, br s), 7.58 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.89-7.91 (3H, m), 8.35 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  612 (M+H) $^+$ .

## 10 【1121】実施例98

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-ジメチルアミノスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例95と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.60-3.79 (25H, m), 4.38, 5.37 (total 1H, each d,  $J=13.5, 14.5\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 5.04, 5.75 (total 1H, each br), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  700 (M+H) $^+$ .

## 【1122】実施例99

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)]カルボニル]メチル]ピペラジン(710mg)のエタノール溶液(50ml)に、室温で飽和塩酸エタノール溶液(20ml)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、ジエチルエーテル、エタノールを加え、結晶を析出させた。これをろ取した後、エタノールで洗浄し、減圧乾燥した。これをN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50ml)とした後、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68.8mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(115.4mg)、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(189.0mg)、およびN-メチルモルホリン(140.5mg)を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、蒸留水、酢酸エチルを加え水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を

399

減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル＝1：50）に付し、この精製物にジエチルエーテル、塩化メチレンを加えて結晶化を行い、これをろ取してジエチルエーテルにより洗浄した。これに1規定塩酸－エタノール溶液（0.5ml）、蒸留水少量を加え、減圧下溶媒留去し、60℃の加熱下で減圧乾燥することにより、標題化合物（187mg）を黄色非晶質固体として得た。

MS (FAB+)  $m/z$  607 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 609 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.66-2.89 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.03-3.29 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.52-3.92 (8H, m), 4.42-4.53 (1.5H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 5.10-5.17 (0.5H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.82-5.92 (0.5H, m), 7.12 (1H, br), 7.41 (1H, d, J=2.0, 8.8Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8Hz), 7.87 (1H, br), 12.57 (1H, s).

【1123】実施例100

2-（カルバモイルメチル）-4-〔（5-クロロインドール-2-イル）スルホニル〕-1-〔（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル）カルボニル〕ピペラジン 塩酸塩

実施例98と同様に標題化合物を合成した。

MS (FAB+)  $m/z$  537 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 539 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.00-1.08 (1H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.27-3.46 (3H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 5.04-5.37 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.76 (1H, s), 12.42 (1H, s).

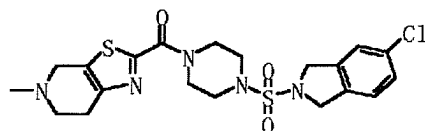
【1124】実施例101

1-〔（5-クロロイソインドリン-2-イル）スルホニル〕-4-〔（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル）カルボニル〕ピペラジン 塩酸塩

【1125】

【化85】

400



実施例62と同様に標題化合物を合成した。

MS (FAB+)  $m/z$  482 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 484 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93 (3H, s), 3.08-3.19 (1H, m), 3.28-3.40 (8H, m), 3.40-3.53 (1H, br), 3.68-3.77 (2H, br), 4.28-4.46 (2H, m), 4.63-4.65 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.41 (1H, s).

【1126】実施例102

1-〔（5-エチルインドール-2-イル）スルホニル〕-4-〔（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル）カルボニル〕ピペラジン

1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-〔（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル）カルボニル〕ピペラジン（300mg）に飽和塩酸エタノール溶液（8.0ml）を加え、1時間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮した。この残渣にN,N-ジメチルホルムアミド（8.0ml）及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-スルホニル（450mg）を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン（860μl）を0℃にて加えた。室温で1時間攪拌後反応混液を減圧下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン：メタノール＝30：10：1→10：10：1）を用いて精製し、無色カaramel状物質として、4-〔（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル）カルボニル〕-1-〔（1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル）カルボニル〕ピペラジンを（123mg）を得た。これをテトラヒドロフラン（3.0ml）に溶解し、メタノール（3.0ml）及び水酸化カリウム（22.5mg）を室温にて加えた。2時間攪拌後、反応混液に飽和塩化アンモニウム水溶液（10ml）を加えた、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（15ml）及び塩化メチレン（10ml）を加え分液後、水層を塩化メチレン（10ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン：メタノール＝40：10：1）を用いて精製し、無

401

色固体として標題化合物 (39.4 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.81, (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, s), 3.22 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 3.88 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.88 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  470 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【1127】実施例103

2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (410 mg) に室温にて飽和塩酸メタノール溶液 (20 ml) を加え、1時間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮した。この残渣に塩化メチレン (15 ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルホニル (450 mg) を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (590  $\mu$ l) を室温にて加えた。12時間攪拌後、再びジイソプロピルエチルアミン (590  $\mu$ l) を室温にて加え、室温で4時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (38.9 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.50 (3H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 2.65-3.02 (8H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.70 (2H, br s), 4.13 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 4.67 (1/2H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 5.24 (1/2H, br s), 5.66 (1/2H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6.08 (1/2H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.41 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.47-7.63 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.02 (2

402

H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  739 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【1128】実施例104

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン (350 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶解し、メタノール (5.0 ml) 及び水酸化カリウム (102 mg) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) を二度用いて精製し、無色固体として標題化合物 (126 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、上記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.51 (3H, s), 2.75-3.30 (11H, m), 3.58-3.85 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 5.25 (1/2H, br s), 5.64 (1/2H, d,  $J=11.5\text{ Hz}$ ), 6.10 (1/2H, br s), 6.53 (1/2H, br s), 7.10 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.85 (1H, s), 10.78 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ).  
MS (FAB)  $m/z$  527 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【1129】実施例105

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.92 (3H, s), 3.04-3.28 (6H, m), 3.35-3.90 (4H, m), 4.12-4.70 (4H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  491 [ $(M+H)$ ]<sup>+</sup>, C

1<sup>35</sup>], 493 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

# 【1130】実施例106

4-[(5-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

## 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.43-2.81 (5H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.22-3.80 (6H, m), 4.16-4.65 (2.5H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.36-5.45 (0.5H, m), 6.06 (0.5H, br s), 7.00 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, s), 11.25-11.40 (1H, m), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 537 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 539 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

# 【1131】実施例107

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31-1.40 (6H, m), 2.38-2.75 (5H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 4.22-4.50 (2.5H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.49 (1/2H, m), 6.13 (1/4H, br s), 6.19 (1/4H, br s), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09-8.28 (4H, m), 8.49 (1H, s), 10.80-11.34 (1H, m).

MS (FAB) m/z 576 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

# 【1132】実施例108

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.35 (2H, br s), 7.28 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.4Hz), 8.67 (1H, d, J=5.4Hz), 9.44 (1H,

s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 462 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 464 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

# 【1133】実施例109

ヨウ化 2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.14-3.28 (4H, m), 3.86 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.49 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=6.8Hz), 9.00 (1H, d, J=6.8Hz), 9.94 (1H, s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 476, 478.

# 【1134】実施例110

20 1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (3H, d, J=6.6Hz), 1.42 (9H, s), 2.55-2.80 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.46-3.56 (1/2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.43-4.48 (1/2H, m), 4.91-5.05 (1H, m), 5.26-5.45 (1H, m), 6.15-6.25 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.02-8.17 (1H, m), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 637 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 639 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

# 【1135】実施例111

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例35と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55 (3H, d, J=6.4Hz), 2.28-2.76 (5H, m), 2.88-3.10 (2H, m), 3.25-3.65 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.

405

4.0-4.50 (1/2H, m), 4.83 (1H, br s), 4.92-5.02 (1/2H, m), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.13 (1/2H, s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 8.06-8.14 (1H, m), 8.93-9.62 (2H, m), 12.40 (1H, s).

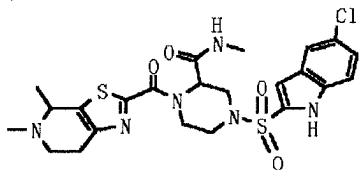
MS (FAB) m/z 537 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 539 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1136】実施例112

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

## 【1137】

## 【化86】



実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-1.70 (3H, m), 2.40-2.80 (4H, m), 2.92 (3H, br s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.40-3.80 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.39-4.50 (1/2H, m), 4.66-4.82 (1/2H, br s), 5.00 (1/2H, br s), 5.40-5.55 (1/2H, m), 5.73 (1/2H, br s), 6.17 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 8.05-8.20 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (EI) m/z 550 (M<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>), 552 (M<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>).

## 【1138】実施例113

2-[N-[(5-アセトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.22 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65-2.80 (4H, m), 2.89 (8H, m), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.28 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

406

2.89 (8H, m), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.28 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 689 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 691 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1139】実施例114

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[N-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例23と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.71-2.84 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=12.2, 4.3 Hz), 3.06-3.28 (4H, m), 3.54 (2H, br s), 3.74 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.09-4.28 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 7.00 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.14 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 647 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 649 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1140】実施例115

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.61-3.10 (8H, m), 3.15 (3H, s), 3.34-3.81 (4H, m), 3.90-4.48 (2.5H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 5.10 (0.5H, br s), 5.29-5.39 (0.5H, m), 5.80-6.00 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 11.45-11.70 (1H, m), 11.85-12.00 (1H, m), 12.46 (1H, br s).

407

MS (FAB)  $m/z$  615 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 617 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1141】実施例116

N-[[1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40 (9H, s), 2.62-2.93 (6H, m), 3.09-3.20 (3H, m), 3.40-3.50 (0.5H, m), 3.60-3.78 (4.5H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.61 (2H, s), 5.07-5.14 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.90-6.00 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 11.84 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  701 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 703 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1142】実施例117

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例35と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.64-3.04 (6H, m), 3.15 (3H, d, J=7.1 Hz), 3.41-3.53 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.44 (2H, s), 5.06-5.12 (0.5H, m), 5.25-5.35 (0.5H, m), 5.86 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 11.86 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  601 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 603 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1143】実施例118

N-[[1-[[5-(1-アセトキシエトキシ)カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド

408

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩 (97 mg) をエタノール (2 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.63 ml, )、1-アセトキシエチル p-ニトロフェニルカルボナート (110 mg) を加え室温で4時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加えて水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により精製し、標題化合物 (50 mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42 (3H, br s), 2.01 (3H, br s), 2.60-2.90 (6H, m), 3.07-3.16 (3H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.09-4.12 (0.5H, m), 4.35-4.41 (0.5H, m), 4.63-4.77 (2.5H, m), 5.05-5.11 (0.5H, m), 5.32-5.39 (0.5H, m), 5.89-5.96 (0.5H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 11.88 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  731 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 733 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1144】実施例119

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.62 (3H, s), 2.66-4.49 (13.5H, m), 4.60-4.76 (1H, m), 5.05 (1/2H, br s), 5.50-5.62 (1/2H, m), 6.15-6.27 (1/2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.17 (1/2H, br s), 8.23 (1/2H, br s), 8.37 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  554 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 556 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1145】実施例120

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-

イル) カルボニル] ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (4H, br s), 3.90-4.03 (2H, m), 4.61-4.73 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.85-8.01 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 9.35 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  473 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 475 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【1146】実施例121

2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] チアゾロ[4, 5-c] ピリジン N-オキシド

実施例34と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.15 (4H, br s), 3.80 (2H, br s), 4.32 (2H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  489 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 491 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【1147】実施例122

ヨウ化 2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -5-メチルチアゾロ[4, 5-c] ピリジニウム

実施例33と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.10-3.25 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.47 (3H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 10.03 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  487, 489.

#### 【1148】実施例123

4-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-(N-メチルカルバモイル) -1-[ (チアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  at  $100^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.61 (3H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 2.75-2.88 (1H, m), 2.98 (1H, dd,  $J=12.7, 4.9\text{Hz}$ ), 3.20-3.80 (1H, m), 4.29 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 4.90-5.48 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, br s), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.04-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 9.28 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  530 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 532 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【1149】実施例124

ヨウ化 2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -5-メチルチアゾロ[4, 5-c] ピリジニウム

実施例3と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  at  $100^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.62 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.77-2.87 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.10-3.90 (2H, m), 4.31 (1H, d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 4.50 (3H, s), 4.85-5.85 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.82-7.90 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.86 (2H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 9.93 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  544 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ), 546 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ).

#### 【1150】実施例125

4-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-(N-メチルカルバモイル) -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン塩酸塩

参考例161で用いた水素化ホウ素ナトリウム還元と同様の方法により合成した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.41-2.80 (5H, m), 3.12-3.78 (7H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.48 (0.5H, m), 6.03 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$



411

Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.06-8.20 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 11.20-11.63 (1H, m). MS (FAB) m/z 548 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 550 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1151】実施例126

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン塩酸塩

参考例161と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28-1.40 (3H, m), 2.40-2.79 (5H, m), 3.10-3.83 (10H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.45 (0.5H, m), 6.05-6.12 (0.5H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05-8.17 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.49 (1H, s), 11.01-11.20 (1H, m). MS (FAB) m/z 562 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 564 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1152】実施例127

[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] 酢酸 tert-ブチルエステル 1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (240mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.28ml) を加えたのち、プロモ酢酸 tert-ブチルエステル (0.14ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ3.0×12.0cm、ヘキサン:酢酸エチル=3:2) により精製し、標題化合物 (207mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.86-2.92 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.18 (4H, br s), 3.35 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

412

7.76 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 593 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1153】実施例128

[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] 酢酸エチルエステル 実施例127と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 2.97-3.07 (2H, m), 3.18 (4H, br s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82-7.95 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 477 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 479 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1154】実施例129

[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] 酢酸 tert-ブチルエステル (200mg) を塩化メチレン (1ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で2時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルをくわえ、析出した沈殿をろ取り標題化合物 (193mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.96 (2H, br s), 3.08 (4H, br s), 3.27-3.96 (6H, m), 4.37 (4H, br s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s). MS (FAB) m/z 535 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 537 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1155】実施例130

N-[ [2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] アセチル] メタンスルホンア

## ミド 塩酸塩

[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 (110 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (60 mg) を加え1時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンアミド (34 mg)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0.05 ml) を加え、30分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水でそれぞれ1回づつ洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=100:4) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1規定塩酸-エタノール溶液 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、水で共沸させたのち標題化合物 (44 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100°C)  $\delta$  3.00 (2H, br s), 3.11 (4H, br s), 3.28 (3H, s), 3.32-4.06 (6H, m), 4.40 (4H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  612 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 614 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

## 【1156】実施例131

[4-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル 塩酸塩 実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100°C)  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.80-3.35 (13H, m), 3.44-3.89 (11H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.52 (2H, br s), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 1.7$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.8, 1.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  689 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 691 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

## 【1157】実施例132

[4-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) 50

スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] 酢酸 塩酸塩

実施例23と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100°C)  $\delta$  2.84-2.93 (5H, m), 3.10-3.34 (7H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.70-4.70 (12H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.8, 1.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  661 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 663 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

## 【1158】実施例133

N-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] 20

メタンスルホンアミド 塩酸塩

2-カルバモイル-4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、カリウムビス (トリメチルシリル) アミドの0.5モルトルエン溶液 (1.12 ml) を加え氷冷下で10分間攪拌させた。反応液に塩化メタンスルホニル (0.04 ml) を加え室温まで昇温させ、1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=100:0~100:3) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1N塩酸 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (96 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.73-2.84 (1H, m), 2.90 (6H, s), 3.09-3.77 (8H, m), 3.99-4.27 (1H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 4.99 (1H, s), 7.64-7.73 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.12-8.19 (1H, m), 8.44 (1H, s), 11.41 (1H, br s), 11.52 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  612 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 614 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

## 【1159】実施例134

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]エチル]テトラゾールトリフルオロ酢酸塩

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸のリチウム塩(329mg)、5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]エチル]テトラゾールトリフルオロ酢酸塩(295mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9mg)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(114mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:2)により精製し、淡黄色泡状物質(48mg)を得た。このものを塩化メチレン(1ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1ml)を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄しながらろ取して、標題化合物(48mg)無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.12-1.40 (2H, m), 1.95-3.00 (7H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.60-3.88 (2.5H, m), 4.10-4.15 (0.5H, br s), 4.38-4.45 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.25-5.31 (0.5H, m), 5.58-5.65 (0.5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.18-8.26 (2H, m), 8.46-8.50 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  573 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 575 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1160】実施例135

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]エチル]テトラゾール

実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08-1.40 (2H, m), 1.90-3.84 (15.5H, m), 4.10 (0.5H, br s), 4.32-4.43 (0.5H, m), 4.72-4.80 (0.5H, m), 5.35-5.43 (0.5H, m), 5.69-5.80 (0.5H, m), 7.68 (1

H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  587 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 589 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1161】実施例136

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル]テトラゾールトリフルオロ酢酸塩

10 実施例134と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.63-2.78 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.28-3.79 (6H, m), 4.27-4.34 (1H, m), 4.40-4.70 (3.5H, m), 5.13-5.16 (0.5H, m), 5.48-5.56 (0.5H, m), 6.10-6.13 (0.5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08-8.26 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.89-9.00 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  602 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 604 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【1162】実施例137

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル]テトラゾール

30 実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.59 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.65-3.75 (1H, m), 4.16-4.56 (4.5H, m), 5.06 (0.5H, br s), 5.48-5.57 (0.5H, m), 6.20 (0.5H, br s), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05-8.35 (4H, m), 8.49 (1H, s).

#### 【1163】実施例138

5-[[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾールトリフルオロ酢酸塩

実施例134と同様の方法により標題化合物を合成した。

50  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38-2.69

417

(2H, m), 2.92-3.11 (3H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.40-3.88 (5H, m), 4.39-4.47 (2.5H, m), 4.99 (0.5H, br s), 5.38-5.44 (0.5H, m), 5.72-5.88 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s), 9.23 (2H, br s), 12.03 (0.5H, s), 12.08 (0.5H, s).  
MS (FAB) m/z 575 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 577 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1164】実施例139

5-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール

実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 (3H, s), 2.37-2.82 (6H, m), 2.97-3.36 (2.5H, m), 3.45-3.88 (4.5H, m), 4.40-4.46 (0.5H, m), 4.98 (0.5H, br s), 5.45-5.55 (0.5H, br s), 5.93 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s), 11.91-12.10 (1H, m).

MS (FAB) m/z 589 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 591 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1165】実施例140

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33-3.85 (19H, m), 4.35-4.50 (2.5H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.68-5.78 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, s), 9.54 (2H, br s), 12.45 (1H, s).

418

MS (FAB) m/z 593 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 595 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1166】実施例141

1-[[5-(1-アセトキシエトキシ)カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (200mg) をエタノール (6ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (83μl) および1-アセトキシエチルp-ニトロフェニルカルボナート (128mg) を加えたのち、室温で5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1-2%メタノール-塩化メチレン) で精製した。酢酸エチルに溶解させ、ジエチルエーテルで結晶化し、無色粉末として標題化合物 (100mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.43 (3H, br s), 2.00-2.03 (3H, m), 2.30-3.80 (19H, m), 4.35-4.45 (0.5H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.71-5.82 (0.5H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 723 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 725 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1167】実施例142

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41 (9H, s), 2.43-2.85 (5H, m), 3.15-3.75 (6H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.40-4.48 (0.5H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.52-5.57 (0.5H, m), 6.19 (0.5H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.44-

7. 48 (1H, m), 7. 76 (1H, s), 8. 04-8. 12 (1H, m), 12. 39 (1H, s). MS (FAB) m/z 623 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 625 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1168】実施例143

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩  
実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 43-2. 75 (5H, m), 2. 95 (1H, br s), 3. 02 (1H, br s), 3. 15-3. 25 (0. 5H, m), 3. 38-3. 50 (2H, m), 3. 50-3. 62 (0. 5H, m), 3. 63-3. 75 (1H, m), 4. 20-4. 27 (1H, m), 4. 35-4. 50 (2. 5H, m), 5. 00 (0. 5H, br s), 5. 42-5. 53 (0. 5H, m), 6. 15 (0. 5H, br s), 7. 01 (1H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 77 (1H, s), 8. 09-8. 14 (1H, m), 9. 43 (1H, br s), 12. 42 (1H, s).

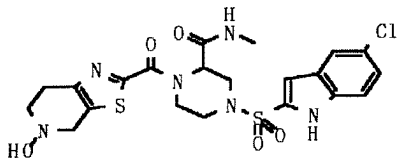
MS (FAB) m/z 523 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 525 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1169】実施例144

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン

#### 【1170】

#### 【化87】



室温で4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (209mg) および過酸化ベンゾイル (70%, 138mg) を塩化メチレン (25ml) に溶解させ、9時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4%メタノール-塩化メチレン) で精製して、無色ガラス状固体として粗精製物の1-[(5-ベンゾイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-

クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン (190mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (20ml) およびメタノール (20ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 00ml) を加えて室温で10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムおよび水で分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (4%メタノール-塩化メチレン) で精製し、無色粉末として標題化合物 (19mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 75-3. 25 (7H, m), 3. 34 (2H, br s), 3. 58-3. 68 (1H, m), 4. 05-4. 45 (2H, br), 4. 53-4. 73 (2H, m), 5. 25 (0. 5H, br s), 5. 50-5. 75 (2. 5H, m), 6. 11 (0. 5H, br s), 6. 50 (0. 5H, s), 7. 05 (1H, br s), 7. 25-7. 32 (1H, m), 7. 35-7. 45 (1H, m), 7. 64 (1H, s), 10. 73 (1H, s).

#### 【1171】実施例145

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例94と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 40-2. 85 (7H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00-3. 30 (3H, br), 3. 40-3. 82 (4H, m), 4. 30-4. 80 (2. 5H, br), 5. 06 (0. 5H, br s), 5. 26-5. 40 (0. 5H, m), 5. 81 (0. 5H, br s), 7. 02 (1H, s), 7. 31 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 48 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 76 (1H, s), 7. 89-7. 94 (1H, m), 11. 16 (1H, br s), 12. 44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 551 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 553 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1172】実施例146

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 49 (3H, s), 2. 50-2. 90 (7H, m), 2. 95-3. 06 (1H, m), 3. 10-3. 25 (0. 5H, m),

421

3. 35-3. 50 (0. 5H, m), 3. 50-3. 70 (5H, m), 3. 70-3. 95 (2H, br), 4. 60-4. 64 (0. 5H, br), 5. 22 (0. 5H, br s), 5. 71-5. 75 (0. 5H, m), 6. 18 (0. 5H, br s), 6. 96 (1H, s), 7. 31 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=1. 7Hz), 9. 15-9. 20 (1H, br).

MS (FAB) m/z 552 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 554 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1173】実施例147

2-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例77と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 38 (3H, s), 2. 40-3. 81 (13H, m), 4. 36-4. 41 (0. 5H, br), 5. 01 (0. 5H, br s), 5. 41-5. 44 (0. 5H, m), 5. 86 (0. 5H, br s), 7. 03 (1H, s), 7. 31 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 76 (1H, d, J=1. 7Hz), 12. 42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 538 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 540 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1174】実施例148

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-[(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル]カルバモイル]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 50 (3H, s), 2. 51-3. 10 (7H, m), 3. 30-3. 65 (3H, m), 3. 68 (2H, s), 3. 70-4. 12 (6H, m), 4. 46-4. 57 (0. 5H, m), 4. 90-5. 00 (1H, m), 5. 10-5. 20 (0. 5H, m), 5. 55-5. 70 (0. 5H, m), 5. 87 (0. 5H, s), 6. 28 (0. 5H, s), 6. 52 (0. 5H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, s), 10. 38 (0. 5H, br s), 10. 62 (0. 5H, s).

MS (FAB) m/z 623 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 625 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1175】実施例149

1-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)ス

422

ルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]ピペラジン-4-オンエチレンケタール

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 60 (4H, s), 2. 49 (3H, s), 2. 55-3. 20 (7H, m), 3. 20-3. 35 (0. 5H, m), 3. 50-3. 85 (8H, m), 4. 00 (5H, br s), 4. 12-4. 23 (0. 5H, m), 4. 55-4. 67 (0. 5H, m), 4. 95-5. 07 (0. 5H, m), 5. 45-5. 60 (0. 5H, m), 5. 95-6. 07 (0. 5H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 22-7. 31 (1H, m), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, s), 10. 37 (0. 5H, br s), 11. 14 (0. 5H, s).

MS (FAB) m/z 663 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 665 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1176】実施例150

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N,N-ジメチルカルバモイル]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 40-2. 80 (6H, m), 2. 81-3. 20 (9H, m), 3. 35-3. 85 (5H, m), 4. 30-4. 80 (2. 5H, br), 5. 00 (0. 5H, br s), 5. 26-5. 40 (0. 5H, m), 5. 75 (0. 5H, br s), 7. 01 (1H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 47 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 75 (1H, s), 11. 22 (1H, br s), 12. 42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 565 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 567 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【1177】実施例151

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2, 2-ジエトキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 15-1. 27 (6H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 55-3. 10 (8H, m), 3. 30-3. 90 (10H, m), 4. 00-4. 15 (1H, m), 4. 45-4. 60 (1. 5H, m), 5. 12 (0. 5H, br s), 5. 55-5. 70 (0. 5H, m), 5. 82 (0.

5H, br s), 6.19 (0.5H, br s), 6.59 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.65 (1H, s), 10.21 (0.5H, br s), 10.72 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 653 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 655 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1178】実施例152

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-[ [N-(テトラヒドロフルリル) カルバモイル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-1.55 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.40-2.89 (3H, br), 2.90 (3H, s), 3.00-3.40 (5H, m), 3.41-3.85 (9H, m), 4.25-4.70 (1.5H, m), 5.08 (0.5H, br s), 5.26-5.37 (0.5H, m), 5.83 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.0Hz), 7.48 (1H, d, J=9.0Hz), 7.77 (1H, s), 8.07 (1H, br s), 11.00-11.30 (1H, br), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 621 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 623 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1179】実施例153

1-[ [5-(tert-ブトキシカルボニルアミノスルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[ [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

tert-ブチルアルコール (53mg) を塩化メチレン (3ml) に加え、0℃に冷却しつつ、クロロスルホニルイソシアナート (88mg) を加え、10分攪拌した。ここに、4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[ [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] -1-[ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (300mg)、トリエチルアミン (475mg) の塩化メチレン (3ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1: 19) で精製し標題化合物 (311mg) を得た。一部を分取用シリカゲル薄層

クロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1: 9) でさらに精製し、エーテルを加えて淡黄色固体として以下の機器データを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23, 1.24 (total 9H, each s), 2.33-3.75 (19H, m), 4.37-5.86 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 772 (M+H)<sup>+</sup>

#### 【1180】実施例154

1-[ [5-(アミノスルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[ [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

1-[ [5-(tert-ブトキシカルボニルアミノスルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[ [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン (275mg) を塩化メチレン (3ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3ml) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和塩酸エタノール溶液 (3ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン、水を加え、分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1: 9) で精製した。得られた固体を少量の塩化メチレンに溶かし、ジエチルエーテルを加えて固体化し、淡黄色固体として標題化合物 (50mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33-3.75 (19H, m), 4.35-5.84 (4H, m), 7.01-7.02 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=9.0Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 672 (M+H)<sup>+</sup>

#### 【1181】実施例155

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-[ [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] -1-[ [5-[ (フェニルスルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例95と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33-3.74

(1.9H, m), 4.34-5.71 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.6Hz), 7.47 (1H, d, J=9.0Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=7.8Hz), 12.40 (1H, s).

# 【1182】実施例156

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン

5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(203mg)をモレキュラーシーブで乾燥させたジエチルエーテル(8ml)に溶かし、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.66モル n-ヘキサン溶液、506μl)を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。その後、反応液に二酸化炭素ガスを吹き込みつつ1時間同温で攪拌した。室温へ昇温し、溶媒を減圧下留去し、粗5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩を得た。これを生成することなく次の反応に用いた。3-(N-メチルカルバモイル)-1-[[5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン(248mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶かし、ここに上記粗6-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩(ca. 550μmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(144mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(34mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、白色固体として標題化合物(121mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12-1.17 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.62-3.23 (7H, m), 3.63 (1H, d, J=12.3Hz), 4.22 (1H, d, J=17.9Hz), 4.55-4.74 (2H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 5.09-5.16 (1H, m), 5.25-6.49 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, s), 10.62-10. 50

6.7 (1H, m).

# 【1183】実施例157

4-[[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[[6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39-1.40 (3H, m), 2.32-3.68 (10H, m), 4.21-5.00 (4H, m), 5.44-6.15 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, s), 8.11-8.14 (1H, m), 9.38-9.75 (2H, m), 12.42 (1H, s).

# 【1184】実施例158

4-[[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-1-[[5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン(40mg)を飽和塩酸エタノール溶液(2ml)に溶かし、室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、沈殿を慮取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これに塩化メチレン(7ml)、トリエチルアミン(81μl)を加え、さらに酢酸(34μl)を加えた。ここに30%ホルムアルデヒド水溶液(21μl)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(64mg)を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣を1規定塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で5分攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿をジエチルエーテルでろ取、洗浄し、白色固体として標題化合物(68mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32-1.40 (3H, m), 2.33-3.94 (13H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.44-5.01 (3H, m), 5.50-6.16 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 11.15-11.54 (1H, m), 12.43 (1H, s).



## 【1185】実施例159

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン(120mg)のテトラヒドロフラン(4.0ml)溶液に水(1.0ml)及び水酸化リチウム(18.0mg)を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド溶液に1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩(190mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(11.5mg)及び塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(90.0mg)を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン(30ml)及び水(250ml)を加え分液後、水層を塩化メチレン(20ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g, 塩化メチレン:アセトン=5:1→3:1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質を得た。この物質の塩化メチレン(4.0ml)溶液にトリフルオロ酢酸(4.0ml)を室温にて加え1時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-メタノール-ジエチルエーテル系で再沈殿を行い淡茶色固体として標題化合物(165mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30-2.70 (2H, m), 2.58 (3H, d,  $J=3.9$  Hz), 2.77 (2H, br d,  $J=16.1$  Hz), 3.05-3.60 (3H, m), 3.71 (1H, br d,  $J=11.2$  Hz), 4.29 (1H, br d,  $J=11.7$  Hz), 4.35-4.50 (2H+1/2 of 1H, m), 4.96 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br d,  $J=13.2$  Hz), 5.78 (1/2 of 1H, br s), 7.71 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73-7.83 (1H, m), 8.00-8.20 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.48 (1/2 of 1H, s), 8.49 (1/2 of 1H, s), 9.34 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  518 (M+H) $^+$ .

## 【1186】実施例160

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]

ル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 2.52-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.10 (1/2 of 1H, t,  $J=11.2$  Hz), 3.49 (1/2 of 1H, t,  $J=11.2$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.78 (1/2 of 1H, br d,  $J=10.3$  Hz), 3.86 (1/2 of 1H, br d,  $J=11.2$  Hz), 4.45 (1H, t,  $J=11.4$  Hz), 4.63 (1/2 of 1H, br d,  $J=12.7$  Hz), 5.24 (1/2 of 1H, s), 5.38 (1/2 of 1H, br d,  $J=12.7$  Hz), 6.12 (1/2 of 1H, br s), 6.16 (1/2 of 1H, s), 6.40 (1/2 of 1H, br s), 7.58 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.86-7.96 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  532 (M+H) $^+$ .

## 【1187】実施例161

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.64 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.71 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.42 (2H, br s), 4.53 (2H, br s), 6.97 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br s).

## 【1188】実施例162

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.70-3.20 (2H+1/2 of 1H, m), 3.38 (1/2 of 1H, t,  $J=11.2$  Hz), 3.50-3.95 (11H+1/2 of 1H, m), 3.99 (1/2 of 1H, br d,  $J=12.7$  Hz)

z), 4.40-4.60 (1/2 of 1H, br), 4.53 (2H, s), 4.64 (1/2 of 1H, br d, J=13.7 Hz), 5.02 (1/2 of 1H, br s), 5.24 (1/2 of 1H, br s), 5.79 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1/2 of 1H, s), 7.67 (1/2 of 1H, s), 9.89 (1/2 of 1H, br s), 10.60-11.00 (1/2 of 1H, br).

#### 【1189】実施例163

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[ [5-(tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (100 mg) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を室温にて加え15分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (4.0 ml)、トリエチルアミン (50.0 μl)、酢酸 (21.0 μl)、ホルマリン (23.5 μl) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (58.0 mg) を室温にて加えた。1時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物のフリー体 (82.6 mg) を得た。これに1規定塩酸水溶液、テトラヒドロフラン、及びメタノールを加え、減圧下濃縮することにより、無色固体として標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.90 (4H, s), 3.11 (3H, br s), 3.25-3.75 (2H, br), 3.35 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.16 (2H, br s), 4.20-4.75 (2H, br), 7.04 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.0 Hz), 11.51 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1190】実施例164

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ

ドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例163と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30-2.75 (2H, m), 2.75-3.20 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.20-3.90 (1.5H, m), 4.30-4.45 (1H+1/2 of 1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 4.89 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br s), 5.47 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 7.76-7.80 (1H, m), 11.45-11.95 (1H, br), 12.49 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 591 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1191】実施例165

1-[ [5-(tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

5-(tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (70.0 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に1-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (90.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (7.0 mg) 及び塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (64.0 mg) を室温にて加えた。2日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30 ml) 及び水 (500 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (37.9 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.65 (2H, s), 3.27 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.70 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=1.5 Hz).

MS (FAB) m/z 567 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1192】実施例166

431

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例163と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90 (3H, s), 2.94 (1H, br s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.64 (1H, br s), 3.79 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.39 (1H, br s), 4.60 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 11.70 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481 (M+H) $^+$ .

#### 【1193】実施例167

1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例103と同様の方法により標題化合物を合成した。

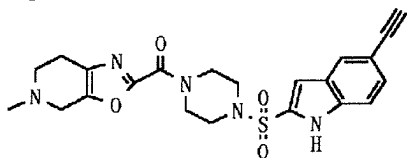
$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.52 (2H, br s), 3.55 (2H, br s), 3.59 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.42 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.55 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8$ , 1.7 Hz), 7.69 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 【1194】実施例168

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

#### 【1195】

#### 【化88】



実施例104と同様の方法により標題化合物を合成した。

432

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.04 (1H, s), 3.21 (4H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6$ , 1.5 Hz), 7.86 (1H, br s), 8.85 (1H, br s).

MS (FAB/glycerol)  $m/z$  454 (M+H) $^+$ .

#### 【1196】実施例169

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン

実施例165と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  0.90 (1/2 of 3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.96 (1/2 of 3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.47 (9H, s), 1.78-2.03 (2H, m), 2.45-2.73 (4H, m), 3.18 (1/2 of 1H, t,  $J=11.5$  Hz), 3.51 (1/2 of 1H, t,  $J=11.5$  Hz), 3.60-3.92 (4H, m), 4.52 (2H, s), 4.62 (1/2 of 1H, d,  $J=13.0$  Hz), 4.79 (1/2 of 1H, br s), 5.20 (1/2 of 1H, br s), 5.40 (1/2 of 1H, br s), 6.94 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.87 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  578 (M+H) $^+$ .

#### 【1197】実施例170

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン (320 mg) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、淡茶色固体として標題化合物 (423 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78 (1/2 of

433

f 3H, t, J=6.9Hz), 0.83 (1/2 of 3H, t, J=6.9Hz), 1.47 (9H, s), 1.65-1.95 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.13 (1/2 of 1H, t, J=12.7Hz), 3.37-4.00 (2H+1/2 of 1H, m), 3.42 (2H, s), 4.30-4.47 (2H+1/2 of 1H, m), 4.60 (1/2 of 1H, br s), 4.73 (1/2 of 1H, d, J=14.0Hz), 4.91 (1/2 of 1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s), 9.36 (2H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1198】実施例171

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-エチル-1-[ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.73-0.83 (3H, m), 1.60-1.92 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.75-3.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.03-3.53 (2H+1/2 of 1H, m), 3.53-3.80 (2H+1/2 of 1H, m), 4.20-4.45 (1H+1/2 of 1H, br), 4.60 (1H+1/2 of 1H, br s), 4.76 (1/2 of 1H, d, J=13.0Hz), 4.92 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0Hz), 11.57 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1199】実施例172

1-[ [6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] カルボニル] -4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

実施例159と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 2.96 (2H, t, J=5.9Hz), 3.14 (2H, t, J=5.0Hz), 3.27 (2H, t, J=5.1Hz), 3.53 (2H, t, J=5.0Hz), 3.75 (2H, t, J=5.9Hz), 3.93 (2H, t, J=5.1Hz), 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.35 (1H, dd,

434

J=8.5, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1200】実施例173

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[ (5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例170と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.96 (2H, t, J=4.5Hz), 3.03 (2H, t, J=6.0Hz), 3.11 (2H, t, J=4.5Hz), 3.29 (2H, t, J=4.5Hz), 3.49 (2H, br s), 3.75 (2H, t, J=4.5Hz), 4.36 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 1.7Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, d, J=1.7Hz), 8.70 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 12.46 (1H, s).

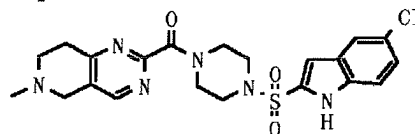
MS (FAB) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1201】実施例174

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[ (6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

#### 【1202】

#### 【化89】



実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.92 (3H, s), 2.98 (2H, br s), 3.06 (1H, br s), 3.13 (2H, t, J=5.0Hz), 3.28 (1H, br s), 3.32 (2H, t, J=5.0Hz), 3.46 (1H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.34 (1H, br d, J=15.4Hz), 4.57 (1H, br d, J=15.4Hz), 7.04 (1H, d, J=1.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8, 2.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0Hz), 8.71 (1H, s), 11.67 (1H, br s), 12.50 (1H, d, J=1.6Hz).

MS (FAB) m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>.

435

## 【1203】実施例175

1- [ [6- (tert-ブトキシカルボニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] カルボニル] -4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) ピペラジン

実施例159と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (1/2 of 9H, s), 1.50 (1/2 of 9H, s), 2.60-2.72 (1/2 of 1H, m), 2.85-3.12 (6H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 3.45-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (2H+1/2 of 1H, m), 4.32 (1/2 of 1H, br s), 4.60-4.75 (1/2 of 1H+2H, m), 4.81 (1/2 of 1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 5.31-5.35 (1/2 of 1H, m), 6.68 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1/2 of 1H, s), 7.07 (1/2 of 1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.39 (1/2 of 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1/2 of 1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1/2 of 1H, s), 7.66 (1/2 of 1H, s), 7.87 (1/2 of 1H, br s), 10.47 (1/2 of 1H, br s), 10.70 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  618 (M+H) $^+$ .

## 【1204】実施例176

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例170と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.58 (2H, m), 2.60 (1/2 of 3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.64 (1/2 of 3H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 2.65-2.75 (1H, m), 3.00 (1/2 of 2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.06 (1/2 of 2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.29 (1/2 of 1H, br t,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.39 (1/2 of 1H, br d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, br s), 3.53-3.80 (1/2 of 1H+1H, m), 4.10-4.30 (1/2 of 1H, m), 4.35 (1/2 of 2H, s), 4.38 (1/2 of 2H, s), 4.50 (1/2 of 1H, br d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 5.05 (1

436

/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, s), 7.01 (1/2 of 1H, s), 7.28-7.38 (1H, m), 7.48 (1/2 of 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1/2 of 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1/2 of 1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.78 (1/2 of 1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.90-8.03 (1/2 of 1H, m), 8.07-8.17 (1/2 of 1H, m), 8.69 (1/2 of 1H, s), 8.73 (1/2 of 1H, s), 9.24 (2H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  518 (M+H) $^+$ .

## 【1205】実施例177

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) -1- [ (6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

20 実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.55 (2H, m), 2.61 (1/2 of 3H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 2.65 (1/2 of 3H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 2.68-2.77 (1H, m), 2.93 (3H, br s), 2.97-3.18 (1H, m), 3.20-3.80 (6H, m), 4.04-4.65 (3H, m), 5.07 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.02 (1/2 of 1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.30-7.37 (1H, m), 7.50 (1/2 of 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1/2 of 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78 (1/2 of 1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.80 (1/2 of 1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1/2 of 1H, br s), 8.15 (1/2 of 1H, br d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 8.70 (1/2 of 1H, s), 8.74 (1/2 of 1H, s), 11.68 (1H, br s), 12.48 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$  532 (M+H) $^+$ .

## 【1206】実施例178

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.16-3.79 (26H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.68-4.75 (2H, m), 5.40-5.47

437

(1H, m), 7.02 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 593 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1207】実施例179

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33-4.77 (21H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 5.39-5.43 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s). MS (FAB) m/z 581 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 583 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1208】実施例180

1-[[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 1.16-3.79 (23H, m), 4.45-4.59 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.02 (1H, s).

MS (FAB) m/z 677 (M+H)<sup>+</sup>

#### 【1209】実施例181

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチルスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例95と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-3.83 (23H, m), 2.89 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.55-4.84 (1H, m), 5.61-5.84 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.27-7.29 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 655 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 657 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

438

#### 【1210】実施例182

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン (257 mg)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (129 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (131 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (76.4 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (180 μl) を滴下し、室温で15.5時間攪拌した。塩化メチレンおよび水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (2%メタノール-塩化メチレン) に付した。1規定塩酸-エタノールを加え 塩酸塩とした後に、塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、更に薄層クロマトグラフィー精製 (10%メタノール-塩化メチレン) に付し、再び1規定塩酸-エタノール加え 塩酸塩としたのち塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、ろ取り、エーテル洗浄後乾燥し、標題化合物 (62.6 mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45-2.00 (4H, m), 2.30-3.80 (11H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 5.15-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, s), 11.42 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 604 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 606 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【1211】実施例183

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例182と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-1.90 (4H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m),

439

3. 30-3. 80 (16H, m), 4. 30-4. 80 (3H, m), 5. 20-5. 60 (1H, m), 6. 60-6. 70 (1H, m), 6. 82 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 25-7. 35 (1H, m), 7. 48 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70-7. 80 (1H, m), 11. 20-11. 50 (1H, br), 12. 43 (1H, s). MS (FAB) m/z 658 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 660 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1212】実施例184

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例182と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1. 80-1. 90 (4H, m), 2. 10-2. 30 (2H, m), 2. 40-3. 85 (15H, m), 2. 90 (3H, s), 4. 30-4. 90 (3H, m), 5. 30-5. 50 (1H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 25-7. 35 (1H, m), 7. 48 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 76 (1H, s), 11. 27 (1H, br), 12. 44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 641 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 642 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1213】実施例185

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例103と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 25-0. 35 (9H, m), 2. 45-2. 55 (3H, m), 2. 55-2. 65 (2H, m), 2. 65-2. 75 (2H, m), 3. 45-3. 55 (6H, m), 3. 85-3. 95 (4H, m), 7. 40-7. 65 (6H, m), 7. 70-7. 75 (1H, m), 8. 00-8. 05 (2H, m), 8. 20-8. 25 (1H, m).

MS (FAB) m/z 665 (M+H)<sup>+</sup>.

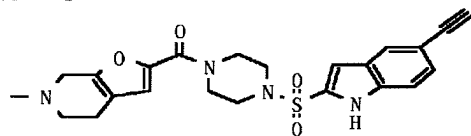
## 【1214】実施例186

1-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

## 【1215】

440

## 【化90】



実施例104と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 47 (3H, s), 2. 50-2. 60 (2H, m), 2. 65 (2H, t, J=5. 6Hz), 3. 17 (4H, t, J=5. 0Hz), 3. 46 (2H, s), 3. 90 (4H, br s), 6. 84 (1H, s), 7. 00 (1H, d, J=1. 0Hz), 7. 35-7. 40 (1H, m), 7. 45-7. 50 (1H, m), 7. 87 (1H, s), 8. 92 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1216】実施例187

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 76 (2H, br), 2. 89 (3H, s), 3. 05-3. 10 (2H, m), 3. 35-3. 50 (2H, m), 3. 74 (4H, br), 4. 10-4. 60 (2H, m), 6. 97 (1H, s), 7. 00-7. 05 (1H, m), 7. 30-7. 35 (1H, m), 7. 49 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 78 (1H, d, J=2. 0Hz), 10. 88 (1H, br s), 12. 45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 465 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【1217】実施例188

1-[(2-tert-ブトキリカルボニソインドリン-5-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 51 (9H, s), 3. 13 (4H, br s), 3. 72 (4H, br s), 4. 60-4. 70 (4H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 18-7. 30 (3H, m), 7. 31-7. 40 (2H, m), 7. 69 (1H, s), 8. 93 (1H, s). MS (FAB) m/z 545 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 547 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 55. 46; H, 5. 55; N, 9. 9

50 5.

分析値: C, 55.69; H, 5.35; N, 9.85.

#### 【1218】実施例189

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(イソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

m. p. 196-199°C (dec).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.08 (4H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.65 (2H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 445 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 447 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値: C, 48.75; H, 5.06; Cl, 13.70; N, 10.83; S, 6.20.

分析値: C, 49.06; H, 4.96; Cl, 13.61; N, 10.63; S, 6.08.

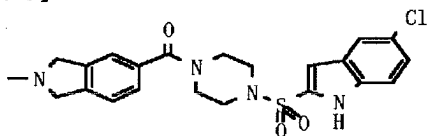
#### 【1219】実施例190

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(2-メチルイソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例32と同様の方法により標題化合物を合成した。

#### 【1220】

#### 【化91】



m. p. 175-180°C (dec).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.97 (3H, br s), 3.09 (4H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 4.57 (4H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.79 (1H, s), 11.58 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 459 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S・0.95HCl・1.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 50.58; H, 5.24; Cl, 13.23; N, 10.72; S, 6.14.

分析値: C, 50.90; H, 5.46; Cl, 13.10; N, 10.32; S, 5.97.

#### 【1221】実施例191

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル-4-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30-3.82 (20H, m), 2.90 (3H, s), 4.30-4.50 (2H, m), 4.50-4.75 (1.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.28-5.38 (0.5H, m), 5.80-5.90 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 11.24 (0.5H, m), 11.39 (0.5H, m), 12.43 (1H, s).

FAB-MS m/z 580 [(M+H)<sup>+</sup>-H, C<sup>135</sup>], 582 [(M+H)<sup>+</sup>-H, C<sup>137</sup>].

#### 【1222】実施例192

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカン-8-イル)エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-3.73 (22H, m), 2.89 (3H, s), 3.93 (4H, s), 4.43-4.75 (2H, m), 5.55 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.9, 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 649 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 651 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1223】実施例193

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.49-3.95 (15H, m), 4.55-5.03 (3H, m), 5.66 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.28-7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 566 [(M+H)<sup>+</sup>, C



443

1<sup>35</sup>], 568 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

【1224】実施例194

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42-2.45 (3H, m), 2.55-2.84 (5.5H, m), 3.31-3.57 (2H, m), 3.70-3.92 (4.5H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.61 (2/3H, broad d, J=12.7Hz), 5.25 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad), 6.22 (2/3H, broad d, J=9.7Hz), 6.99 (1H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.62-7.73 (5H, m), 7.79 (2/3H, m), 8.97 (1/3H, broad).

MS (FAB) m/z 639 (M+H)<sup>+</sup>.

【1225】実施例195

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(2-(2-ナフトキシ)エチル)ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28-2.51 (5H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.06-4.19 (2H, m), 4.61 (2/3H, broad d, J=12.7Hz), 5.16 (1/3H, broad), 5.71 (1/3H, broad m), 6.22 (2/3H, broad), 6.87-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, broad), 7.22-7.33 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.64-7.74 (4H, m), 9.09 (1H, broad s).

MS (FAB) m/z 650 (M+H)<sup>+</sup>.

【1226】実施例196

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.26-2.40 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.61 (1H, m), 2.67-2.85 (5H, m), 3.

444

24-3.30 (1/3H, m), 3.48-3.51 (2/3H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.82-4.08 (4H, m), 4.61 (2/3H, broad d, J=13.9Hz), 5.12 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad d, J=12.9Hz), 6.18 (2/3H, broad), 6.68-6.70 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.21-7.23 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.02 (1/3H, s), 9.03 (2/3H, broad s).

MS (FAB) m/z 599 (M<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>), 601 (M<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>).

【1227】実施例197

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-キドロキシエチル)-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

20 実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.33-3.85 (6H, m), 4.66 (2/3H, broad d, J=13.7Hz), 4.88-4.90 (1/3H, m), 5.37-5.40 (2/3H, m), 6.18 (1/3H, broad d, J=13.4Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.02 (1H, broad s).

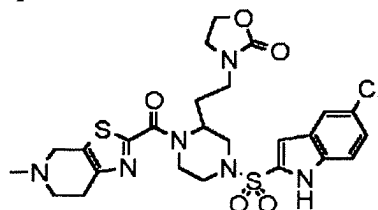
MS (FAB) m/z 524 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 526 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

【1228】実施例198

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

40 【1229】

【化92】



実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

50 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (1H, broad

445

d), 2.23-2.32 (1H, broad m), 2.48 (3H, s), 2.65 (2H, broad m), 2.80 (2H, broad s), 2.87-2.89 (2H, broad m), 3.21-3.45 (3H, broad m), 3.56 (2H, broad m), 3.67 (2H, s), 3.76-4.04 (2H, broad m), 4.29-4.41 (2H, m), 4.62 (2/5H, broad d, J=10.4Hz), 4.75 (3/5H, broad), 4.62 (3/5H, broad d, J=14.6Hz), 5.90 (2/5H, broad), 6.97 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=1.9, 8.7Hz), 7.41 (1H, broad m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 593 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【1230】実施例199

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホンル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例82と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.65 (3H, br s), 2.76 (3H, br s), 3.13 (4H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.10-4.50 (6H, br), 7.03 (1H, d, J=1.5Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, d, J=2.0Hz), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 495 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 497 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1231】実施例200

2-[[4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホンル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-3.20 (8H, m), 3.30-3.85 (12H, m), 3.95-4.04 (0.5H, m), 4.10-4.18 (0.5H, m), 4.55-4.67 (0.5H, m), 4.95-5.07 (0.5H, m), 5.55-5.65 (0.5H, m), 6.00-6.10 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.25-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z 706 [(M+H)<sup>+</sup>, C

446

<sup>135</sup>], 708 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1232】実施例201

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホンル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.50-3.85 (23H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.80-5.95 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, s), 9.20-9.45 (1H, br), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 606 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 608 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 20 【1233】実施例202

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホンル]-2-[(N-フルフリルカルバモイル)メチル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.50-3.50 (13H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.12-4.50 (3H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.05-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.78-5.90 (0.5H, m), 6.17-6.25 (1H, br), 6.35-6.42 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.41-8.55 (1H, br), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 617 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 619 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1234】実施例203

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホンル]-2-[(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例79と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.50-3.83 (20H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.07 (0.5H, br s), 5.31-

447

5.36 (0.5H, br), 5.78 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=9.2Hz), 7.77 (1H, s), 11.04 (1H, br s), 12.45 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 581 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 583 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1235】実施例204

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.73 (2H, br s), 3.89 (2H, br s), 4.58 (2H, br s), 4.65 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz), 8.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z 566 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 568 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1236】実施例205

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.01 (2H, t, J=6.1Hz), 3.13 (4H, br s), 3.44 (2H, t, J=6.1Hz), 3.75 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.42 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=2.0Hz), 9.46 (2H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 466 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 468 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1237】実施例206

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例144と同様の方法により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.70-3.05 (2H, br), 3.05-3.25 (6H, br), 3.65-4.50 (6H, br), 7.03 (1H,

448

s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, d, J=2.0Hz), 8.35 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 482 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 484 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【1238】実施例207

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(エトキシカルボニル) メチル]-1-[(5-メチルスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル) メチル] ピペラジン (1.15g) を飽和塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 (0.97g) の一部 (519mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶かし、(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩 (328mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (288mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (363mg) を加え、室温で3日間攪拌した。塩化メチレン、水を加えて有機層を取り、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。これを飽和塩酸エタノール溶液 (5ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩化メチレン (5ml) に溶かし、メタンスルホニルクロライド (105μl)、トリエチルアミン (0.5ml) を加え、室温で15分攪拌した。水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=49：1) で精製し、標題化合物 (207mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07-1.16 (3H, m), 2.67-2.90 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.20-3.24 (2H, m), 3.53-3.78 (4H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.39, 5.04 (1H, each d, J=14.4, 14.9Hz), 4.55 (2H, s), 5.03, 5.95 (1H, each br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd,